



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU
Wydział Nauk o Zdrowiu
Collegium Medicum w Bydgoszczy

UNIWERSYTET MIKOŁAJA KOPERNIKA W TORUNIU
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Wydział Nauk o Zdrowiu
Katedra Fizjologii Wysiłku Fizycznego i Anatomii Funkcjonalnej
ul. Świętojańska 20, 85-077 Bydgoszcz
e-mail: kffizjologia@cm.umk.pl

Bydgoszcz, dn. 07.02.2023 r.

Dr hab. Joanna Słomko, prof. UMK
Katedra Fizjologii Wysiłku Fizycznego i Anatomii Funkcjonalnej
Collegium Medium im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

RECENZJA

ROZPRAWY NA STOPIEŃ NAUKOWY DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH I NAUK O ZDROWIU

W DYSCYPLINIE NAUKI MEDYCZNE

PANI LEK. JOANNY BIDIUK PT.: ODMIENNOŚCI W UKŁADZIE SERCOWO-NACZYNIOWYM

U PACJENTEK Z PIERWOTNYM ZAPALENIEM DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (PBC).

Przedstawiona mi do oceny praca została wykonana pod kierunkiem Pana dr hab. Macieja Sińskiego z Kliniki Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

OCENA FORMALNA PRACY DOKTORSKIEJ

Recenzowana rozprawa ma układ typowy dla pracy doktorskiej, została napisana starannie pod względem edytorskim oraz zgodnie z wytycznymi i metodologią Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (z ang. *Evidence Based Medicine*). Liczy 84 strony, obejmuje 9 rozdziałów wraz ze streszczeniem w języku polskim i angielskim, spisem rycin, tabel, wykazem skrótów użytych w tekście, piśmiennictwem, oraz załączniki: uchwałę komisji bioetycznej nr 203/2016. Piśmiennictwo obejmuje 63 pozycje, jest prawidłowo dobrane i zacytowane w



tekście pracy. Dwadzieścia z cytowanych prac zostało opublikowanych w okresie ostatnich 5-ciu lat, co podkreśla aktualność ocenianego badania.

Rozdział pierwszy przedstawia definicję pojęcia 'kardiohepatologia' oraz opis czynników zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe. Następnie Doktorantka opisała charakterystykę choroby – pierwotnego zapalenia dróg żółciowych, podkreślając doniesienia z literatury wskazujące na występowanie dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego i ich związek ze zwiększoną śmiertelnością z przyczyn sercowych u pacjentów z PBC. Wstęp napisany jest zwięźle, dobrym stylem literackim. Co ważne nie zawiera on tylko informacji podręcznikowych a przede wszystkim krytyczny przegląd literatury oraz syntetyczne zestawienie dotychczasowych publikacji dotyczących tematu. Doktorantka wskazała, że dane dotyczące zależności pomiędzy ryzykiem sercowo-naczyniowym a pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych są nieliczne, często sprzeczne co sugeruje, że podjęty przez Doktorantkę problem badawczy jest innowacyjny.

W rozdziale drugim Doktorantka zawarła cel pracy, którym była ocena morfologii i funkcji układu sercowo-naczyniowego u pacjentek z PBC wykonana za pomocą echokardiografii, kardiografii impedancyjnej i nieinwazyjnej oceny autonomicznego układu nerwowego.

W rozdziale trzecim Doktorantka sformułowała hipotezę badawczą: *Zmiany morfologiczne i funkcjonalne układu sercowo-naczyniowego u pacjentek z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) różnią się w porównaniu do osób zdrowych.*

Rozdział czwarty stanowi opis grupy badanej, użytych narzędzi badawczych oraz zawiera opis planu badania. W projekcie wzięło udział 96 kobiet spełniających kryteria włączenia i wyłączenia. Grupę badaną stanowiło 52 kobiety z potwierdzonym PBC a grupę kontrolną 44. W obrębie grupy badanej 14 pacjentek miało schyłkową niewydolnością wątroby marskiej (ESLD), ze względu na względnie ciężki stan pacjentek z ESLD zostały one wykluczone z ostatecznej analizy. Pacjentki z PBC były rekrutowane z Poradni i Kliniki Hepatologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Chorobę rozpoznawano w oparciu o kryteria American Association for the Study of Liver Diseases, w tym podwyższonej aktywności ALP, obecności przeciwciał antymitochondrialnych i



charakterystycznego obrazu w biopsji wątroby, gdzie do rozpoznania PBC konieczne jest spełnienie dwóch z trzech wyżej wymienionych nieprawidłowości. Użyte przez Doktorantkę narzędzia badawcze to: przezklatkowe badanie echokardiograficzne, badanie echokardiograficzne przy użyciu metody śledzenia markerów akustycznych, badanie funkcji układu sercowo-naczyniowego i autonomicznego układu nerwowego za pomocą Task Force Monitor. Dodatkowo każda z pacjentek miała wykonane podstawowe badania laboratoryjne, w tym profil lipidowy.

W rozdziale piątym Doktorantka przedstawiła użyte metody statystyczne a w rozdziale szóstym - w sposób staranny i przejrzysty przedstawiła analizę uzyskanych wyników.

Rozdział 7 zawiera studium literatury, przytaczane doniesienia są zgodne z obranym przez Doktorantkę tematem. Doktorantka analizując i omawiając uzyskane przez siebie wyniki odnosi je do prac innych badaczy. Niezmiernie jako recenzenta, cieszy mnie podrozdział 7.1, w którym Doktorantka przeprowadziła m.in. analizę słabości przeprowadzonego projektu co świadczy o dojrzałości naukowej.

Zwieńczeniem przeprowadzonych badań i analiz jest rozdział ósmy, który zawiera 2 wnioski końcowe:

- 1. Pacjentki z PBC bez schyłkowej niewydolności wątroby charakteryzuje przebudowa morfologiczna i zmiany funkcjonalne serca mogące świadczyć o rozwoju krążenia hiperkinetycznego.*
- 2. U pacjentek z PBC występuje dysfunkcja układu autonomicznego zależna od stopnia ciężkości choroby, oceniana metodami analizy zmienności rytmu serca i ciśnienia tętniczego.*

ELEMENTY INNOWACYJNOŚCI ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

- 1. Podjęty przez Doktorantkę temat jest bardzo ważny i aktualny w kontekście oceny struktury i funkcji serca oraz zaburzeń ze strony autonomicznego układu nerwowego u pacjentek z pierwotnym zaburzeniem dróg żółciowych. W dostępnej literaturze**



znajdują się tylko nieliczne, często sprzeczne wyniki badań a mechanizmy leżące u podstaw dysfunkcji autonomicznej w PBC są niejasne. Autorzy publikacji wskazują, że ograniczeniami dla istniejących badań dotyczących zaburzeń sercowo-naczyniowych w PBC jest to, że skupiają się one głównie nad badaniem struktury a rzadko dotyczą oceny funkcji układu sercowo-naczyniowego, regulacji autonomicznej. Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska stanowi wielowątkowy projekt badawczy w tym zakresie.

2. Warsztat badawczy Doktorantki oceniam bardzo dobrze. Projektując oraz realizując projekt badawczy Doktorantka uwzględniła wytyczne i metodologię prowadzenia badań naukowych tj. syntetyczny przegląd dostępnej literatury, precyzyjny i przejrzysty protokół dotyczący kryteriów włączenia i wyłączenia, nieinwazyjne, nowoczesne i obiektywne narzędzia badawcze oraz opis czynników zakłócających.

KOMENTARZE KRYTYCZNE

Z obowiązku recenzenta muszę wskazać pewne błędy metodologiczne i słabości, które występują w niniejszym manuskrypcie:

- We wstępie, który został napisany zwięźle brakuje bardziej szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących epidemiologii chorób sercowo-naczyniowych w Polsce, ze szczególnym uwzględnieniem czynników zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe. Doktorantka bazowała na danych ze strony internetowej Światowej Organizacji Zdrowia oraz z publikacji Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. *Cardiovascular disease in Europe-- epidemiological update 2015*. *Eur Heart J* 2015;36(40):2696-705. Warto by było uzupełnić te informacje o np. dane zawarte w *State Health in the UE. Polska. Profil systemu ochrony zdrowia 2021*. Zdaniem recenzenta należałoby rozwinąć podrozdział 1.3.7, który stanowi niejako uzasadnienie podjętego problemu badawczego. Sam tytuł podrozdziału jest zbyt ogólny, warto



rozważyć zmianę na np. PBC a zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego i autonomicznego układu nerwowego.

- Brak hipotez badawczych zakorzenionych w postawionych pytaniach badawczych a testowanych w niniejszym projekcie naukowym. W rozdziale trzecim Doktorantka przedstawiła jedną ogólną hipotezę badawczą. Brakuje jednak hipotez szczegółowych, przypuszczeń co do istnienia lub nieobecności danego zjawiska lub pytań badawczych wykreślających rozmiar pewnej niewiedzy w omawianym temacie.
- W podrozdziale 4.2.3. przedstawiono uproszczony plan badania. Przygotowując publikację naukową opartą na wynikach z niniejszej rozprawy warto byłoby zastosować schemat przedstawiający przebieg całego badania wraz z zestawieniem narzędzi badawczych oraz liczbą pacjentek, które zgłosiły się do projektu badawczego / przeszły wstępną kwalifikację / ukończyły projekt badawczy - dzięki czemu informacje zawarte w sekcji 'Materiał i metody' mogą wydawać się bardziej przejrzyste i uporządkowane.
- W podrozdziale 6.3 Doktorantka przedstawiła porównanie średnich wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości skurczów serca w grupie kontrolnej vs grupa PBC (Tabela 4.) Czy parametry te były mierzone w warunkach spoczynkowych przy użyciu Task Force Monitor ?
- W rozdziale 7, strona 70 Doktorantka formułuje wniosek na podstawie danych z Tabeli 18 i 20.: *Zwracały uwagę niższe wartości HRV dla składowych widmowych niskich częstotliwości mierzone w wartościach znormalizowanych oraz niższa wartość całkowitej gęstości widma mocy dla HRV (Tabela 18). Ponadto analiza zmienności ciśnienia tętniczego (BPV) wykazała mniejsze wartości całkowitej gęstości widma mocy (PSD) zmienności ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz składowych widmowych niskich i wysokich częstotliwości (LF i HF) dla ciśnienia rozkurczowego i składowej widmowej niskich częstotliwości (LF) dla ciśnienia skurczowego (Tabela 20). Dane te wskazują na nieznaczną przewagę aktywności współczulnej w grupie pacjentek z PBC w porównaniu do grupy kontrolnej.* Faktycznie dane przedstawione w tabeli 18.

pokazują istotnie niższe wartości LFnu-RRI, istotnie wyższe wartości HFnu-RRI oraz istotnie niższą wartość wskaźnika współczulno-przywspółczulnego LF/HF RRI w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną – co sugeruje zwiększoną dominację współczulną w grupie kontrolnej w porównaniu do grupy PBC.

- Rozdział 8 jest bardzo ogólny, warto byłoby uszczegółowić wnioski w oparciu o uzyskane wyniki. W jaki sposób oceniono zależność dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego vs stopień ciężkości choroby (wniosek 2.) ?
- W pracy występują nieliczne błędy stylistyczne i językowe (np. str. 16, str. 28 reografia impedancyjna zamiast kardiografia impedancyjna).

WNIOSEK KOŃCOWY

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska jest wartościowa i oryginalna a najmocniejszą jej stroną stanowi innowacyjność podjętych działań podczas realizacji projektu badawczego. Projekt badawczy został dobrze przeprowadzony pod względem metodycznym, użyto nowoczesnych i nieinwazyjnych narzędzi badawczych a sama rozprawa doktorska jest ciekawa i stanowi ważną pozycję naukową. Wybór tematu jest trafny, uwzględnia potrzebę zwrócenia uwagi na zaburzenia ze strony autonomicznego układu nerwowego oraz układu sercowo-naczyniowego u pacjentek z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych.

Pragnę podkreślić, że realizacja omawianego projektu badawczego wymagała dużej znajomości i zrozumienia tematyki oraz zasad prowadzenia badań naukowych w oparciu o *Evidence Based Medicine*.

Podsumowując, niniejsza rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668), stanowiąc oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Przedkładam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie Pani lek. Joanny Bidiuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.