

Dr hab. n. med. Sebastian Majewski, prof. UMŁ

Łódź, 27.07.2023.

II Katedra Chorób Wewnętrznych

Klinika Pneumonologii

Wydział Lekarski

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź

Recenzja

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu lek. Dominiki Siwik pt.
„Ocena zmian w badaniach obrazowych układu oddechowego i czynności płuc u chorych
z niewydolnością serca” napisanej pod kierunkiem dr hab. n. med. Marty Dąbrowskiej

Niewydolność serca (NS) jest stanem, w którym zaburzone funkcjonowanie lub struktura mięśnia sercowego uniemożliwiają właściwą perfuzję krwi adekwatną do zapotrzebowania organizmu. Szacuje się, że NS występuje u 1-2% populacji ogólnej, a zapadalność rośnie wraz z wiekiem. Liczba chorych w Polsce może wahać się między 600 a 700 tysięcy. W związku z wydłużeniem przeciętnego trwania życia, starzeniem się populacji oraz rozpowszechnieniem czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze czy choroba wieńcowa, na całym świecie obserwuje się wzrost zapadalności na NS. Z tego powodu NS jest nazywana epidemią XXI wieku.

Rozpoznanie NS opiera się na stwierdzeniu objawów podmiotowych i przedmiotowych NS oraz obiektywnym wykazaniu cech dysfunkcji serca w badaniu echokardiograficznym. W diagnostyce różnicowej NS przydatne są również inne badania dodatkowe, do których należą: biomarkery NS, elektrokardiografia, radiogram klatki piersiowej, a niekiedy rozszerzone badania laboratoryjne, testy wysiłkowe oraz inne badania czynnościowe i obrazowe.



W związku z faktem, że objawy podmiotowe i przedmiotowe NS są nieswoiste i mogą występować również w innych chorobach, zwłaszcza chorobach układu oddechowego, niezbędne jest w rutynowej praktyce klinicznej przeprowadzenie wnikliwej diagnostyki różnicowej dla ustalenia lub wykluczenia rozpoznania NS. Jednocześnie należy pamiętać o tym, że nakładanie się objawów NS na objawy innych chorób, w tym również chorób układu oddechowego, może utrudniać rozpoznanie samej NS. Ponadto, wspólne czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego oraz chorób układu oddechowego, takie jak wiek czy palenie papierosów, są przyczyną częstego współwystępowania NS i różnych chorób układu oddechowego. Dodatkowo wpływ NS na zmiany strukturalne stwierdzone w badaniach obrazowych i czynnościowych płuc może utrudniać różnicowanie chorób serca od chorób płuc w codziennej praktyce i wymaga szczególnej czujności praktykującego klinicysty.

W powyższym kontekście wybór tematu przedstawionej do recenzji dysertacji jest ważny dla rozwoju nauk medycznych. Przedstawione dane i problematyka badawcza zaprezentowana w pracy doktorskiej pt. „Ocena zmian w badaniach obrazowych układu oddechowego i czynności płuc u chorych z niewydolnością serca” uwzględniająca w grupie badanej całą klasyfikację chorych na NS, w tym chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową, w sytuacji kiedy większość danych w literaturze dotyczących aspektów poruszanych w rozprawie dotyczy chorych z zaawansowaną NS ze zmniejszoną frakcją wyrzutową powoduje, że praca jawi się jako nowatorska i bardzo interesująca.

Charakterystyka formalna rozprawy

Przedstawiona do recenzji rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu ma typowy układ dla tego typu prac. Struktura rozprawy jest przejrzysta i uporządkowana, a sama jej zawartość została przedstawiona w sposób logiczny i spójny, z zachowaną proporcją poszczególnych jej części. Dysertacja obejmuje łącznie 88 stron wraz ze streszczeniami w języku polskim, angielskim, wykazem zastosowanych w pracy skrótów, załącznikiem kopii zgody Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego na przeprowadzenie badania oraz 139 pozycjami piśmiennictwa. Zasadnicza część rozprawy została

podzielona na teoretyczną i badawczą. W części teoretycznej Doktorantka przedstawia w sposób szczegółowy problematykę NS z uwzględnieniem jej klasyfikacji, zasad diagnostyki, aspektów patofizjologicznych wpływu NS na układ oddechowy i nieprawidłowości obserwowane w badaniach czynnościowych i obrazowych płuc z odniesieniem do licznych pozycji piśmiennictwa. Ta część stanowi doskonale wprowadzenie do zaprezentowanych w części drugiej wyników badań własnych. Część badawcza zawiera precyzyjny opis metodyki przeprowadzonego projektu, kryteria włączenia i wyłączenia dla grupy badanej, cel główny i cele szczegółowe, wyniki, dyskusję oraz wnioski. W rozprawie znajduje się 13 tabel i 33 ryciny do których stosowne odnośniki znajdują się tekście. Całość dysertacji jest dopracowana pod kątem edytorskim dzięki czemu jest ona czytelna i bardzo przejrzysta, a poszczególne jej części stanowią logiczną i zwięzłą całość.

Ocena merytoryczna rozprawy

We wstępie Doktorantka przedstawia założenia swojego projektu badawczego dostarczając czytelnikowi aktualną wiedzę teoretyczną dotyczącą problemu badawczego NS. Niewątpliwie należy skomplementować tę część rozprawy za przystępne i systematyczne przedstawienie zagadnienia NS oraz profesjonalnie przygotowane liczne ryciny, które ułatwiają zrozumienie problematyki tematu i zapewniają przejrzystość tej części.

W części metodologicznej zamieszczono cel główny pracy, którym była ocena częstości występowania zmian strukturalnych i zaburzeń funkcji płuc u chorych z przewlekłą, objawową, wyrównaną NS. Na przeprowadzenie badania obserwacyjnego uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego nr KB/126/2017. Ponadto Doktorantka deklaruje, że projekt został zarejestrowany w bazie badań klinicznych na stronie internetowej www.clinicaltrials.gov pod numerem NCT 04349735.

Badanie przeprowadzono w Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2018-2023. Grupę badaną stanowiło 61 chorych (33 kobiety i 28 mężczyzn, mediana wieku 74 lata) z rozpoznaniem przewlekłej, objawowej NS, u których wcześniej nie rozpoznano przewlekłych chorób płuc. Do badania

włączano chorych, którzy wyrazili pisemną, świadomą zgodę na udział w badaniu oraz spełniali kryteria włączenia: wiek 50-90 lat, rozpoznanie przewlekłej NS w okresie objawowym I-III wg klasyfikacji NYHA (New York Heart Association). Do kryteriów wyłączenia należały: brak zgody na badanie, wiek <50 i >90 roku życia, wcześniej rozpoznane lub leczone przewlekłe choroby układu oddechowego, zaostrzenie przewlekłej NS wymagające hospitalizacji lub intensyfikacji leczenia farmakologicznego w ciągu 14 dni przed włączeniem do badania, objawy ostrej infekcji układu oddechowego w ciągu 14 dni (gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$) i przynajmniej jeden z objawów ostrej infekcji dróg oddechowych: ostry kaszel, krwioplucie, ropne odkrztuszanie), ostra niewydolność nerek lub przewlekła choroba nerek w stadium IV lub V, ostra niewydolność wątroby. Doktorantka szczegółowo opisała zakres oceny klinicznej, czynnościowej (spirometria, badanie współczynnika płucnego dla transferu tlenu węgla – TLCO, bodypletyzmografia) i obrazowej (tomografia komputerowa i ultrasonografia płuc) w kontekście poszerzonej oceny układu oddechowego w grupie badanej. W tej części wskazano również definicje rozpoznania NS i nowo rozpoznanych chorób układu oddechowego w populacji badanej (astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), choroba śródmiąższowa płuc - ILD). Uzyskane dane zostały poddane analizie statystycznej z zastosowaniem właściwych metod dla zgromadzonych danych źródłowych.

Wyniki stanowią cenną i jednocześnie obszerną część pracy badawczej. Zostały przedstawione w sposób systematyczny, a użycie licznych tabel i rycin ułatwia analizę tego dużego zbioru danych. Prezentacja wyników rozpoczyna się przedstawieniem charakterystyki demograficznej i klinicznej grupy badanej. Wyniki uwzględniają podział klasyfikacyjny NS (NS ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF), NS z łagodnie zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFmrEF), NS z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF)) i zostały przedstawione oraz porównane w trzech powyższych podgrupach. Prezentacja uzyskanych wyników uwzględnia także współchorobowości, nowo rozpoznawane choroby układu oddechowego w ocenianej kohorcie, objawy podmiotowe i przedmiotowe NS, wyniki badań laboratoryjnych oraz rodzaj i częstość stwierdzonych nieprawidłowości w badaniach obrazowych i czynnościowych płuc.

Uzyskane wyniki wskazują, że w populacji chorych z NS bardzo często stwierdza się choroby układu krążenia (w tym zawał serca istotnie statystycznie częściej w grupie chorych z HFrEF) oraz inne współchorobowości, m.in. otyłość, cukrzycę czy przewlekłą chorobę nerek. Jednocześnie w badanej kohorcie aż u 38% uczestników (n=23) rozpoznano przewlekłą chorobę układu oddechowego, która nie była rozpoznana wcześniej (POChP, n=6; ILD, n=6; astma, n=5; rozstrzenie oskrzeli, n=5; przewlekłe zapalenie oskrzeli, n=1). Najczęstsze objawy podmiotowe i przedmiotowe NS występują z podobną częstością we wszystkich analizowanych podgrupach chorych z NS. Istotnie statystycznie wyższe wartości NT-proBNP stwierdzono u chorych z HFrEF niż w pozostałych podgrupach chorych. Najczęściej opisywanymi w TK nieprawidłowościami płuc związanymi z NS były: rozlana niejednorodnie podwyższona densyjność miąższu płucnego (n=28; 46%), obustronne pogrubienia szczelin międzyzrazikowych (n=27; 44%), powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia (n=24; 39%) oraz cechy nadciśnienia płucnego (n=21; 34%). Analiza statystyczna nie wykazała różnic w zakresie częstości poszczególnych nieprawidłowości stwierdzanych w tomografii komputerowej płuc (TK) pomiędzy podgrupami chorych w zależności od ciężkości NS. Natomiast mediana zsumowanej liczby nieprawidłowych zmian w płucach związanych z NS była wyższa u chorych z HFrEF w porównaniu do chorych z HFmrEF i HFpEF. Ponadto nieprawidłowości w badaniu USG płuc (linie B, konsolidacje podopłucnowe) stwierdzano istotnie statystycznie częściej w grupie chorych z HFrEF. Co ciekawe, płyn w jamie opłucnej był stwierdzany porównywalnie często u chorych z HFpEF, jak i z HFrEF. Najczęściej stwierdzaną nieprawidłowością w badaniach czynnościowych płuc było obniżenie TLCO stwierdzone u 29.5% chorych (n=18), następnie zaburzenia obturacyjne (19.7%, n=12) stwierdzane w spirometrii oraz zaburzenia restrykcyjne (3.3%, n=2)) potwierdzone w pletyzmografii. Nie wykazano istotnej różnicy w częstości występowania obturacji dróg oddechowych, restrykcji układu oddechowego, ani zmniejszenia TLCO pomiędzy trzema grupami pacjentów z NS. Najniższe wartości mierzonych parametrów przepływowych, objętościowych i pojemnościowych (FEV₁, FVC, TLC) stwierdzono w grupie chorych z HFrEF.

W dyskusji Doktorantka wnikliwie omówiła wyniki uzyskanych badań odnosząc je do dostępnej literatury w tym zakresie. Dyskusja napisana jest w sposób interesujący, porusza

wszystkie zagadnienia wynikające z przeprowadzonych badań i analiz. Jednocześnie jest systematyczna i spójnie odnosi się do zaprezentowanych wyników. Na szczególną uwagę i docenienie zasługuje umiejętność wielowymiarowego spojrzenia na badane zagadnienia i szerokie odniesienie się do dostępnej literatury przedmiotu. Jednocześnie podkreślenie w dyskusji ograniczeń przeprowadzonego projektu badawczego świadczy o zdolności krytycznego spojrzenia i dojrzałości naukowej Doktorantki.

Analiza uzyskanych wyników pracy badawczej pozwoliła Doktorantce na sformułowanie 6 wniosków końcowych. Wnioski odnoszą się do założonego celu głównego oraz celów szczegółowych pracy.

W związku z rolą recenzenta poniżej zamieszczam kilka drobnych uwag, które nie obniżają wartości rozprawy doktorskiej:

- W nazewnictwie histologicznym nie istnieje pojęcie tkanki śródmiąższowej ani tkanki płucnej (podrozdział 1.4.2.). Te terminy mają charakter potoczny i są niepoprawne z punktu widzenia mianownictwa. Możemy mówić o przestrzeni śródmiąższowej i miąższu płuc, ale nie o tkance.
- Zastosowane w tytule i treści tabel i rycin skróty powinny być rozwinięte pod tabelami i rycinami.
- W tytule ryciny 33 przedstawiającej korelację zabrakło słowa „pomiędzy”.

Podsumowanie

Przedstawiona do recenzji dysertacja odzwierciedla wysoki poziom przygotowania teoretycznego Doktorantki, umiejętność wskazania problemu badawczego i opanowanie warsztatu metodologicznego pozwalającego na jego realizację. Wybór tematu jest interesujący i bardzo przydatny z punktu widzenia praktycznego. Rozprawa przygotowana jest niezwykle starannie a jej treść jest merytoryczna.

Podsumowując, praca doktorska lek. Dominiki Siwik jest wartościowa i posiada potencjał badawczy, który stanowi doskonałą podstawę do kontynuowania pracy badawczej w podjętym



obszarze z uwzględnieniem większej liczebności grupy badanej i możliwej redukcji ograniczeń towarzyszących aktualnemu projektowi.

Rozprawa doktorska lek. Dominiki Siwik pt. „Ocena zmian w badaniach obrazowych układu oddechowego i czynności płuc u chorych z niewydolnością serca” spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Na tej podstawie przedstawiam Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med Sebastian Majewski, prof. UMŁ

II Katedra Chorób Wewnętrznych

Klinika Pneumonologii

Wydział Lekarski

Uniwersytet Medyczny w Łodzi