

**Recenzja rozprawy doktorskiej pt. „Ocena występowania oraz znaczenia klinicznego zaburzeń oddychania podczas snu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym”
autorstwa lek. Kamila Wikło**

Rozprawa doktorska lek. Kamila Wikło dotyczy w zasadzie dwóch zagadnień: tętniczego nadciśnienia płucnego oraz obturacyjnego bezdechu sennego.

Tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą rzadką. Występuje z częstością 15 do 60 przypadków na milion. W naszym kraju chorobowość to 33 osoby na milion i aktualnie leczonych jest około 1000 chorych z takim rozpoznaniem. Mimo, że jest to choroba rzadka, stanowi ona poważny problem ze względu na słabą rozpoznawalność i bardzo dużą śmiertelność. Pomimo wprowadzenia do leczenia kilku grup nowych leków na przestrzeni ostatnich 30 lat, śmiertelność, aczkolwiek nieco niższa niż przed erą leczenia specyficznego czyli celowanego na tętniczki płucne, pozostaje ciągle wysoka. Przeżycie po roku, trzech i pięciu wynosi obecnie odpowiednio 93%, 77% i 70%.

Z kolei obturacyjny bezdech senny to zagadnienie, któremu poświęca się ostatnio bardzo dużo miejsca w światowym piśmiennictwie. Jego rozpowszechnienie jest duże: w cytowanej przez doktoranta pracy 49% mężczyzn i 23% kobiet cierpiało na OSA. Istnieją prace dokumentujące związek bezdechu sennego z chorobą niedokrwienną serca, arytmiami, nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca i nagłym zgonem. Obturacyjny bezdech senny jest także jedną z przyczyn nadciśnienia płucnego z tym, że nie jest to oczywiście wtedy tętnicze nadciśnienie płucne, a nadciśnienie płucne związane z chorobami płuc lub hipoksją czyli kategoria 3 nadciśnienia płucnego. Wykazano także, że nawet krótkie epizody bezdechu sennego są związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny.

Doktorant postanowił sprawdzić jaka jest częstość występowania obturacyjnego bezdechu sennego u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym i jakie to ma znaczenie kliniczne. Dobór tematu jest bardzo dobry. Tętnicze nadciśnienie płucne charakteryzuje się bowiem nie do przyjęcia wysoką śmiertelnością i znalezienie potencjalnego kolejnego czynnika mogącego mieć na nią wpływ, a szczególnie takiego, który można leczyć, byłoby niezmiernie korzystne dla tych chorych. Podjęcie takiego tematu ma wymiar nie tylko naukowy, ale także praktyczny. W dostępnym piśmiennictwie jest bardzo mało badań dotyczących tego zagadnienia. W związku z powyższym trafność wyboru tematu i oryginalność podjętej problematyki badawczej oceniam bardzo wysoko.

Grupę badaną stanowiło 66 osób: 40 chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym leczonych w ośrodku referencyjnym w I Klinice UM w Łodzi oraz 26 chorych z grupy kontrolnej. Do badania zakwalifikowano jedynie chorych z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym oraz TNP związanym z wadami wrodzonymi serca. Nasuwa się wątpliwość czemu nie włączono chorych z TNP w przebiegu chorób tkanki łącznej - ta grupa chorych z reguły jest włączana do badań dotyczących TNP i według światowych statystyk stanowi drugą co do liczebności grupę chorych z TNP po idiopatycznym tętniczym nadciśnieniu płucnym. Wtedy grupa badana chorych z TNP byłaby większa. Jednak niezależnie od tej wątpliwości liczba badanych chorych, biorąc pod uwagę bardzo małe rozpowszechnienie choroby, jest wystarczająca.

Autor wyznaczył 3 szczegółowe cele pracy, które dotyczyły :

- stwierdzenia częstości występowania zaburzeń oddychania w czasie snu u osób z TNP w porównaniu do grupy kontrolnej

- określenia zależności między wskaźnikiem bezdechu, a wybranymi parametrami demograficznymi oraz parametrami z badań dodatkowych (6MWT, NYHA, echo, ekg, spiroergo, RHC) i biochemicznych.

- określenia czynników rokowniczych w czasie 12-miesięcznej obserwacji

Uważam, że najcenniejszym osiągnięciem tej pracy jest stwierdzenie, że obturacyjny bezdech senny stwierdzony na podstawie wskaźnika bezdechów i sptyconych oddechów sennych AHI > 5 na godzinę występował aż u 65% chorych z TNP. Nie było co prawda istotnej różnicy w stosunku do grupy kontrolnej, ale uzmysłowienie lekarzom zajmującym się tętnicznym nadciśnieniem płucnym powszechności tego problemu jest bardzo ważne. Autor używał w tym celu monitorowania poligraficznego za pomocą aparatu Watch-PAT 200, co wymaga potwierdzenia w polisomnografii, ale w badaniach potwierdzono dobrą korelację wyników. Autor bardzo wyczerpująco opisał metody stosowane w wykrywaniu zaburzeń oddechowych w czasie snu zarówno we wstępie jak i metodach. Myślę, że właśnie zastosowanie tej prostej i dostępnej metody jest bardzo cenne, bo umożliwia jej wykorzystanie w wielu ośrodkach TNP i ta praca może wpłynąć na szersze wprowadzenie metod poligraficznych w populacji chorych z TNP.

Autor nie stwierdził żadnych korelacji między licznymi parametrami z badań dodatkowych i zaburzeniami oddechowymi w czasie snu. Zauważył natomiast związek między wartością wskaźnika AHI, a wartościami BMI, proporcji obwodu talii do obwodu bioder i nasileniem arytmii komorowej.

Jeżeli chodzi o analizę czynników predykcyjnych zgonu w grupie chorych z TNP to autor potwierdził znane od dawna parametry takie jak wiek, dystans w 6MWT i wartość NTproBNP

oraz mniej znane chociaż już opisywane m.in. przez autora doktoratu takie jak obecność późnych potencjałów komorowych czy większą szerokość zespołu QRS.

Najbardziej interesującym zagadnieniem była dla mnie ocena wpływu zaburzeń oddychania w czasie snu na punkty końcowe badania. Autor podzielił grupę chorych z TNP na podgrupy z $AHI \leq 5$ na godzinę - brak zaburzeń oddychania w czasie snu i > 5 obecne zaburzenia. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w zakresie zgonów, nieplanowych hospitalizacji, pogorszenia klinicznego, wartości NTproBNP ani pogorszenia tolerancji wysiłku. Jedyną istotną statystycznie korelacją było stwierdzenie wyższych wartości AHI w grupie pacjentów hospitalizowanych 3 i więcej razy w stosunku do chorych niewymagających pilnych hospitalizacji. Autor podkreśla natomiast w dyskusji, iż nie można nie docenić stwierdzenia konieczności pilnych hospitalizacji aż u 65% chorych z $AHI > 5$.

Dysertacja napisana jest z zachowaniem wymogów klasycznej rozprawy naukowej. Pracę otwiera wstęp omawiający najważniejsze dane literaturowe dotyczące zaburzeń oddychania w czasie snu : mechanizmów, definicji, metod diagnozowania, powikłań i leczenia oraz najważniejsze zagadnienia związane z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Prawidłowo zostały zdefiniowane cele pracy.

Bardzo dokładnie opisany materiał i metody. Brakuje mi jedynie nieco danych klinicznych takich jak występowanie u chorych obrzęków lub wodobrzusza, co mogło mieć wpływ na BMI, a pośrednio na zaburzenia oddychania.

Autor zastosował klasyczne, prawidłowe testy statystyczne.

Wyniki zostały przedstawione bardzo przejrzysto.

Na podstawie uzyskanych wyników autor wyciąga 5 wyważonych wniosków dobrze odpowiadających celom pracy

Dyskusja zawarta w pracy jest systematyczna, poparta najważniejszymi danymi literatury przedmiotu. Doktorant szczegółowo porównuje własne wyniki z dostępnymi w literaturze i, co ważne, rozważa powody znalezionych różnic.

Pracę czyta się bardzo dobrze. Wyczuwa się pasję autora.

Podsumowując:

- założenia pracy zostały w pełni zrealizowane. Umiejętny wybór tematu i rozwiązanie postawionych zadań powodują, że praca jest wzbogaceniem literatury przedmiotu

- wstęp oraz dyskusja świadczą o znacznej wiedzy doktoranta z zakresu tematu pracy

- dołączona literatura jest nowoczesna i wystarczająco obszerna

Uważam, że praca spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych.

Zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie lek. Kamila Wikto do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnioskuje o wyróżnienie pracy.

4772579 prof. dr hab. n. med.
Tatiana Młyniec-Kubzdela
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
tel. 61 852 98 75

Poznań 5.8.2022