



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Monika Kosacka

AUTOREFERAT

**Katedra i Klinika Pulmonologii
i Nowotworów Płuc**

Wrocław, październik 2017

1.Dane osobowe

Imię i nazwisko: **Monika Kosacka**

Data i miejsce urodzenia: **02.02.1972 Wrocław**

Miejsce pracy: **Katedra i Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Ul. Grabiszyńska 105, 53-439 Wrocław**

Adres do korespondencji: **ul. Hallera 79/5, 53-325 Wrocław**

Telefon: **661-127-724**, służbowe: **71 33 49 559, 71 33 49 558**,

e-mail: **mokka113@hotmail.com**

2.Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

Dyplom lekarza -1997

Wydział Lekarski, Akademia Medyczna we Wrocławiu, Dyplom nr 15 566 z dnia 27.06.1997 z wynikiem bardzo dobrym

Doktor nauk medycznych 23.02.2007

Dyplom nr 26/2007/WLKP

Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego, Akademia Medyczna we Wrocławiu

Tytuł rozprawy doktorskiej: „Znaczenie prognostyczne CYFRY 21-1 w surowicy krwi oraz ekspresji genu *NM-23* i fragmentu cytokeratyny 19 w skrawkach histologicznych niedrobnokomórkowego raka płuca. Dwuletnia obserwacja chorych”

Promotor: Prof. dr hab. Renata Jankowska

Tytuł specjalisty w dziedzinie choroby wewnętrzne-2004

Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, Dyplom nr 0705/2004.1/187 z dnia 25.05.2004.

Kierownik specjalizacji: Prof. dr hab. Renata Jankowska

Tytuł specjalisty w dziedzinie choroby płuc-2007

Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, Dyplom nr 0739/2007.1/7 z dnia 12.04.2007.

Kierownik specjalizacji: Prof. dr hab. Renata Jankowska

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych.

Zatrudnienie akademickie:

- 01.11.1998-30.04.2000- wolontariat w Klinice Chorób Płuc Akademii Medycznej we Wrocławiu.
- 01.05.2000- 30.09.2007- asystent w Klinice Chorób Płuc Akademii Medycznej we Wrocławiu
- 01.10.2007- nadal – adiunkt w Klinice Pulmonologii i Nowotworów Płuc Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Zatrudnienie pozostałe:

- 01.10.1997-30.09.1998- lekarz stażysta w Dolnośląskim Centrum Gruźlicy i Chorób Płuc we Wrocławiu
- 01.01.1999 –31.12.2000 - lekarz w Poradni Internistycznej SP ZZOZ ZSZ MSWiA we Wrocławiu
- 01.05.2007- nadal- starszy asystent na Oddziale Klinicznym VIA Dolnośląskiego Centrum Chorób Płuc

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r.poz. 882 ze zm. w Dz.U. z 2016 r. poz. 1311):

Osiągnięcie naukowe stanowi monotematyczny cykl publikacji obejmujący 6 prac oryginalnych.

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:

Czynniki ryzyka powikłań zespołu bezdechu śródsewnego i wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych oraz ocena skuteczności terapii BiPAP u osób z zespołem bezdechu śródsewnego.

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa, recenzenci wydawniczy),

1. Monika Kosacka, Irena Porębska, Anna Brzecka:

Sclerostin in obstructive sleep apnea.

Adv. Exp. Med. Biol. 2016 Vol.910: Neuroscience and respiration. Vol. 21: Respiratory medicine and science; s.15-21.

IF(2016): 1.881

Pkt. MNiSW/KBN: 25.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji badania, zaplanowaniu badania, przygotowaniu niezbędnych dokumentów, zebraniu i selekcji materiału do badań, wykonaniu badań, stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, poprawieniu i uzupełnieniu manuskryptu zgodnie z sugestiami recenzentów.

Mój udział procentowy szacuję na 84%.

2. Monika Kosacka, Anna Brzecka, Paweł Piesiak, Anna Korzeniewska, Renata Jankowska.:

Soluble ligand CD40 and uric acid as markers of atheromatosis in patients with obstructive sleep apnea

Adv. Exp. Med. Biol. 2015 Vol.839: Neuroscience and respiration. Vol.8: Inflammatory disorders; s.55-60

IF: 1.953

Pkt. MNiSW/KBN: 25.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji badania, zaplanowaniu badania, przygotowaniu niezbędnych dokumentów, zebraniu i selekcji materiału do badań, wykonaniu badań, stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, poprawieniu i uzupełnieniu manuskryptu zgodnie z sugestiami recenzentów.

Mój udział procentowy szacuję na 73%.

3. Monika Kosacka, Paweł Piesiak, Irena Porębska, Renata Jankowska.:

Correlations between osteoprotegerin serum levels and body composition parameters in patients with sleep apnea syndrome and the possible influence on cardiovascular risk

Rev. Port. Pneumol. 2015 Vol.21 no.5; s.239-244

IF: 1.357

Pkt. MNiSW/KBN: 15.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji badania, zaplanowaniu badania, przygotowaniu niezbędnych dokumentów, zebraniu i selekcji materiału do badań, wykonaniu badań, stworzeniu bazy danych, analizie zebranych

*danych, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, poprawieniu i uzupełnieniu manuskryptu zgodnie z sugestiami recenzentów.
Mój udział procentowy szacuję na 90%.*

4.Monika Kosacka, Irena Porębska, Renata Jankowska

Decreased sL-Selectin serum levels in sleep apnea syndrome patients with cardiovascular diseases.

Adv.Clin.Exp.Med. 2017 Vol.26 no.3; s.449-453.

IF(2016): 1.179

Pkt. MNiSW/KBN: 15.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji badania, zaplanowaniu badania, przygotowaniu niezbędnych dokumentów, zebraniu i selekcji materiału do badań, wykonaniu badań, stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, poprawieniu i uzupełnieniu manuskryptu zgodnie z sugestiami recenzentów.

Mój udział procentowy szacuję na 90%.

5.Monika Kosacka, Anna Korzeniewska, Renata Jankowska.:

The evaluation of body composition, adiponectin, C-reactive protein and cholesterol levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome

Adv.Clin.Exp.Med. 2013 Vol.22 no.6; s.817-824

IF: 0.333

Pkt. MNiSW/KBN: 15.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji badania, zaplanowaniu badania, przygotowaniu niezbędnych dokumentów, zebraniu i selekcji materiału do badań, wykonaniu badań, stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, poprawieniu i uzupełnieniu manuskryptu zgodnie z sugestiami recenzentów.

Mój udział procentowy szacuję na 94%.

6. Anna Brzecka, Paweł Piesiak, Monika Kosacka, Renata Jankowska.: Hypoxemia during bilevel positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea syndrome and chronic respiratory insufficiency

Adv.Exp.Med.Biol. 2013 Vol.755: Respiratory regulation - clinical advances; s.117-123

IF: 2.012

Pkt. MNiSW/KBN: 25.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w zebraniu materiału do badań i częściowym udziale w napisaniu fragmentów manuskryptu.

Mój udział procentowy szacuję na 20%.

Całkowity Impact Factor powyższych prac: 8,715

Całkowita punktacja powyższych prac MNiSW/KBN: 120 pkt.

c/ omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Wstęp.

Zespół obturacyjnego bezdechu śródsewnego (OBŚ) jest chorobą znaną ludzkości od stuleci. W źródłach historycznych i w literaturze można spotkać przykłady osób, u których występowały objawy tego zespołu. Medyczne opisy przypadków zaczęły pojawiać się od XIX wieku, jednak dopiero w II połowie XX wieku zdefiniowano tę jednostkę chorobową.

OBŚ to częste schorzenie, w zależności od źródeł uważa się, że dotyczy od 4 do nawet 27% mężczyzn i 2-9% kobiet. Ponadto w związku z jednej strony z epidemią otyłości, a z drugiej strony ze starzeniem się społeczeństwa w krajach rozwiniętych, należy liczyć się z dalszym wzrostem zachorowań. Istotą zespołu bezdechu śródsewnego są nawracające epizody zapadania się lub zwężenia górnych dróg oddechowych podczas snu na poziomie gardła przy zachowanej pracy mięśni oddechowych. Prowadzą one do licznych negatywnych konsekwencji, które mogą dotyczyć wielu procesów. Jednym z podstawowych skutków bezdechów i faz słyconego oddychania są epizody desaturacji krwi tętniczej, aktywacja układu współczulnego, nawracające przebudzenia i związane z nimi zaburzenia architektiki snu, prowadzące do przewlekłego zmęczenia i senności w ciągu dnia, a także pogorszenia jakości życia.

Od dawna zwrócono uwagę na związek zespołu obturacyjnego bezdechu śródsewnego z wieloma schorzeniami. W zespole tym występują częściej między innymi nadciśnienie tętnicze, choroby serca, szczególnie zawał serca i zaburzenia rytmu oraz udar mózgu. OBŚ ma także wpływ na rozwój insulinooporności, otyłości i zaburzeń metabolicznych. Obecnie uważa się, że OBŚ powinno się traktować jako niezależny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Jednak pomimo wieloletnich badań, właściwa ocena związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy OBŚ i powyższymi schorzeniami nadal przysparza trudności. Wynika to z jednej strony z częstego współwystępowania tych chorób, a z drugiej strony z faktu, że w wielu schorzeniach metabolicznych i sercowo-naczyniowych występują te same czynniki ryzyka co w zespole obturacyjnego bezdechu śródsewnego. Kilka potencjalnych patomechanizmów bierze się pod uwagę, próbując wyjaśnić związek zespołu bezdechu śródsewnego z powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Do najważniejszych z nich należą przewlekła aktywacja układu współczulnego, stres

oksydacyjny, przewlekły procesem zapalny i dysfunkcja śródbłonna. Jednak wciąż trwają intensywne prace poświęcone temu zagadnieniu.

W zależności od nasilenia zespołu bezdechu, chorób współistniejących oraz przyczyn zespołu bezdechu u poszczególnych chorych, dobiera się indywidualnie najwłaściwszy sposób leczenia. Obecnie dostępnych jest wiele możliwości terapeutycznych, począwszy od leczenia behawioralnego, które zalecane jest u większości chorych, poprzez zastosowanie aparatów wewnątrzustnych, zabiegi laryngologiczne czy nawet bariatryczne w wybranych przypadkach. Jednak zasadniczą metodą leczenia zespołu bezdechu śródśennego pozostaje zastosowanie stałego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (*ang. continuous positive airway pressure-CPAP*). W zaleceniach zarówno krajowych jak i międzynarodowych zwrócono uwagę, że przy kwalifikacji chorych do leczenia CPAP należy brać pod uwagę nie tylko liczbę zaburzeń oddechowych i nasilenie senności dziennej, ale także występowanie współistniejących schorzeń sercowo-naczyniowych w zespole bezdechu śródśennego. Wskazuje to na głębokie zrozumienie znaczenia problemu powikłań sercowo-naczyniowych w zespole bezdechu śródśennego. U części szczególnie skomplikowanych pacjentów leczenie CPAP okazuje się jednak nieskuteczne i należy zastosować dwufazowe ciśnienie w drogach oddechowych (*ang. bilevel positive airway pressure- BiPAP*).

W przedstawionym cyklu prac podjęto próbę poszukiwania potencjalnych czynników, które mogą brać udział w rozwoju powikłań zespołu bezdechu śródśennego i zwiększać ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych oraz podjęto próbę oceny skuteczności terapii BiPAP u pacjentów z ciężkim zespołem bezdechu powikłanym niewydolnością oddechową. Analizowano zarówno stężenia wybranych markerów w surowicy jak i skład ciała i porównywano je z parametrami zespołu bezdechu oraz występowaniem chorób sercowo-naczyniowych. Do badań włączono głównie chorych otyłych, z ciężkim zespołem bezdechu śródśennego, czyli szczególnie narażonych na rozwój niekorzystnych konsekwencji tego zespołu i niepowodzenie terapii aparatami utrzymującymi dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych.

Ad.1

Kalcyfikacja naczyń stanowi jeden z podstawowych procesów odgrywających rolę w rozwoju schorzeń sercowo-naczyniowych. Biorąc pod uwagę z jednej strony związek zespołu bezdechu śródśennego z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, a z drugiej strony udział sklerostyny w procesie kalcyfikacji naczyń, zdecydowano się w pierwszej pracy omawianego cyklu pt. „**Sclerostin in obstructive sleep apnea**” na analizę stężenia sklerostyny w zespole obturacyjnego bezdechu śródśennego.

Sklerostyna to glikoproteina produkowana przez osteocyty, która ma niekorzystny wpływ na proces tworzenia się kości. Hamuje ona proliferację i różnicowanie osteoblastów oraz aktywuje apoptozę dojrzałych osteoblastów. Sklerostyna hamuje

także szlak sygnałowy Wnt/ β -katenina, który bierze udział między innymi w procesie embriogenezy i onkogenezy, a także w patogenezie osteoporozy i chorób metabolicznych. Znaczenie sklerostyny zostało potwierdzone przede wszystkim w chorobach kości. Jednakże część badań zarówno *in vitro* jak i *in vivo* wskazuje także na jej udział w procesie kalcyfikacji naczyń. Ponadto najnowsze badania sugerują, że sklerostyna może być także zaangażowana w stymulację procesu adipogenezy i może zwiększać ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy sklerostyną a kalcyfikacją aorty brzusznej i sztywnością naczyń. Pozostaje to w łączności z doniesieniami, że podwyższonemu stężeniu sklerostyny towarzyszy podwyższony poziom proaterogennych czynników jak cholesterolu LDL, kwasu moczowego czy homocysteiny. U chorych na cukrzycę wykazano, że stężenie sklerostyny jest wyższe u pacjentów z dłuższym przebiegiem choroby, makroangiopatią cukrzycową i wyższym poziomem hemoglobiny glikowanej. Badania u pacjentów dializowanych dostarczają sprzecznych danych na temat roli sklerostyny w procesie kalcyfikacji naczyń i poddają w wątpliwość, czy powinna być ona traktowana jako czynnik pobudzający czy raczej hamujący ten proces. Z jednej strony wykazano, że pacjenci dializowani, u których doszło do zwapnienia przetoki mają wyższy poziom sklerostyny. Ponadto zauważono krótszy czas utrzymania się przetoki tętniczo-żylną u pacjentów z podwyższonym poziomem sklerostyny. Jednak z drugiej strony badania przeprowadzone na zbliżonej grupie pacjentów wskazują jakoby niższy, a nie wyższy poziom sklerostyny był niezależnym czynnikiem sprzyjającym kalcyfikacji, co skłania do wniosku, że sklerostyna może pełnić rolę ochronną przed kalcyfikacją naczyń. Stwierdzono również, że wyższe poziomy sklerostyny mają związek z niższą śmiertelnością sercowo-naczyniową u pacjentów dializowanych.

Badanie zostało przeprowadzone na dużej grupie pacjentów obejmującej 106 chorych ze świeżo rozpoznanym zespołem obturacyjnego bezdechu śródsewnego (w tym 63 mężczyzn i 43 kobiety). Średni wiek w badanej grupie wyniósł 55 ± 10 lat, a średnie AHI (*ang. apnea hypopnea index*) $29,7 \pm 18,9$ /godz. Większość stanowiły osoby z nadwagą lub otyłe ($BMI 33,1 \pm 7,9 \text{ kg/m}^2$). Siedemdziesiąt sześć osób spośród badanej grupy, co stanowi 72%, oprócz zespołu bezdechu śródsewnego cierpiało także na jedno lub kilka współistniejących schorzeń sercowo-naczyniowych takich jak: nadciśnienie tętnicze, chorobę niedokrwinną serca, cukrzycę lub przebyło udar mózgu. Grupę kontrolną stanowiło 49 zdrowych osób, w tym 27 kobiet. Pacjenci z osteoporozą lub innymi chorobami kości byli wykluczeni z badania. U wszystkich chorych w grupie badanej i w kontrolnej przeprowadzono 8-godzinną polisomnografię aparatem Grass Aura Lite PSG (Warwick, RI). Oceniano następujące parametry: przepływ przez nos i jamę ustną, ruchy oddechowe klatki piersiowej i brzucha, saturację krwi tętniczej, a także elektroencefalogram, ruchy gałek ocznych i napięcie mięśni. W dalszej analizie brano pod uwagę wskaźnik AHI, DI (*ang. desaturation index*) oraz średnią i minimalną saturację pod koniec epizodów bezdechu i splyconego oddechu w czasie snu. Krew żylna została pobrana w godzinach porannych, po badaniu

polisomnograficznym. Następnie została odwirowana z względną siłą wirowania 1,467 RCF (*ang.relative centrifugal force*), a surowica została zamrożona w -80 C. Stężenie sklerostyny zostało oznaczone metodą immunoenzymatyczną (ELISA) z użyciem testu Human SOST/Sclerostin Quantikine firmy R&D Systems (Minneapolis, USA), który przeprowadzono zgodnie z zaleceniami producenta. Do odczytu użyto czytnika MRXe Dynex Technologies (Chantilly, USA). Ponadto w tych samych próbkach krwi oznaczono CRP i poziom wapnia. Osoby z nieprawidłowym poziomem wapnia zostały wykluczone z badania.

Analizę statystyczną przeprowadzono z użyciem programu CSS Statistica. Do oceny korelacji posłużono się współczynnikiem korelacji rang Spearmana, a do porównania dwóch grup testem U Manna-Whitneya. Różnice uznano za znamienne statystycznie przy $p < 0,05$.

Do najważniejszych wyników powyższej pracy należy zaliczyć wykazanie, że sklerostyna jest podwyższona u kobiet z zespołem obturacyjnego bezdechu śródsewnego w porównaniu do kobiet z grupy kontrolnej ($80,1 \pm 36,5$ pg/ml vs $61,4 \pm 24,1$ pg/ml, $p < 0,05$). Równie istotne było stwierdzenie, że wyższe stężenie sklerostyny u kobiet jest związane zarówno z cięższym przebiegiem choroby jak i z występowaniem chorób sercowo-naczyniowych. Związek z nasileniem zespołu bezdechu wyraża się dodatnią korelacją pomiędzy sklerostyną a dwoma najważniejszymi parametrami tego zespołu AHI ($r_s = 0,32$; $p = 0,008$) i DI ($r_s = 0,34$; $p = 0,004$) oraz tendencją do ujemnej korelacji pomiędzy sklerostyną a średnią saturacją ($p = 0,081$). Ponadto u kobiet z zespołem bezdechu i schorzeniami sercowo-naczyniowymi jak nadciśnienie, cukrzyca, udar lub choroba niedokrwienna serca stężenie sklerostyny było znacząco wyższe niż u kobiet z OBŚ ale bez chorób współistniejących ($87,0 \pm 37,4$ pg/ml vs $57,3 \pm 22,11$ pg/ml, $p < 0,05$). Stężenie sklerostyny było szczególnie wysokie u chorych z chorobą niedokrwienną serca ($99,0 \pm 37,8$ pg/ml). W analizie przeprowadzonej w całej badanej grupie bez podziału na płcie, obserwowano jedynie tendencję, iż stężenie sklerostyny mogło być wyższe u chorych z zespołem bezdechu ($76,9 \pm 32,7$ pg/ml vs $66,8 \pm 28,9$ pg/ml, $p = 0,07$) i u chorych z współistniejącymi schorzeniami sercowo-naczyniowymi ($81,22 \pm 34,4$ pg/ml vs $66,0 \pm 25,6$ pg/ml, $p = 0,06$) Natomiast po przeanalizowaniu jedynie grupy mężczyzn nie znaleziono żadnych różnic w stężeniu sklerostyny pomiędzy osobami z zespołem bezdechu a grupą kontrolną ($74,8 \pm 30,1$ pg/ml vs $73,4 \pm 33,1$ pg/ml; NS). Nie znaleziono także żadnych zależności pomiędzy sklerostyną a nasileniem zespołu bezdechu czy chorobami współistniejącymi.

W przedstawionej pracy szczególnie interesujące wydają się różnice pomiędzy płciami i fakt, że jedynie u kobiet obserwowano wspomniane powyżej zależności. Wpływ płci na metabolizm sklerostyny i jej związek z chorobami sercowo-naczyniowymi pozostaje dyskusyjny. Część badaczy uważa, że stężenie sklerostyny jest wyższe u kobiet po menopauzie. Sugeruje się, że hormony płciowe FSH i estradiol odgrywają rolę w regulacji stężenia sklerostyny zarówno u kobiet przed jak i po menopauzie. W przedstawionej pracy większość kobiet była po menopauzie,

(wśród pacjentek z OBŚ jedynie 4, a w grupie kontrolnej 3 były przed menopauzą), co może mieć częściowo wpływ na uzyskane wyniki.

Jednak wydaje się, że wyniki omawianej pracy pozostają przede wszystkim w łączności z poczynionymi w ostatnich latach spostrzeżeniami, że obraz kliniczny zespołu bezdechu śródsennego może się wyraźnie różnić u mężczyzn i kobiet, a obecna wiedza na temat tego zespołu bazuje głównie na badaniach przeprowadzonych w populacji mężczyzn. Dlatego też duże nadzieje wiąże się z lepszym zrozumieniem specyfiki zespołu bezdechu u kobiet. Pomimo, że częstość występowania i ciężkość zespołu bezdechu jest niższa u kobiet, to konsekwencje w postaci powikłań sercowo-naczyniowych są bardziej poważne w tej grupie chorych, co wyraża się wyższym ryzykiem nadciśnienia tętniczego, dysfunkcji śródbłonna i wyższą śmiertelnością.

W dostępnej literaturze nie znaleziono wcześniejszych doniesień o sklerostynie w zespole bezdechu.

Podsumowując, przedstawiona praca nie tylko dostarcza informacji o różnicach w stężeniu sklerostyny w zespole bezdechu śródsennego i jej związku z przebiegiem tego zespołu oraz rozwojem jego powikłań, ale także może stanowić kolejny argument podkreślający różnice w przebiegu zespołu bezdechu śródsennego u kobiet oraz może być przydatna w lepszym zrozumieniu patomechanizmów prowadzących do rozwoju tych różnic.

Ad.2

W drugiej pracy omawianego cyklu pt. „**Soluble ligand CD40 and uric acid as markers of atheromatosis in patients with obstructive sleep apnea**” zdecydowano się na ocenę dwóch promiażdżycowych czynników w zespole obturacyjnego bezdechu śródsennego. Poddano analizie rozpuszczalny ligand CD40 (sCD40L) i kwas moczowy, ze szczególnym uwzględnieniem ich związku z nasileniem choroby, wzajemnych zależności oraz występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych. CD40 i jego ligand CD40L to transbłonowe białka należące do nadrodziny czynnika martwicy nowotworu (*ang. tumor necrosis factor* TNF). Ich ekspresję stwierdza się w wielu różnych typach komórek, w tym na limfocytach B i T, monocytach, makrofagach, komórkach śródbłonna i nabłonka, mięśni gładkich, płytek krwi, fibroblastów i adipocytów. Głównym źródłem rozpuszczalnego liganda CD40 krążącego we krwi są aktywowane płytki krwi i limfocyty T. Dokładna biologiczna funkcja sCD40L nie została jeszcze w pełni poznana. Uważa się, że układ CD40-CD40L jest zaangażowany w wiele procesów, w tym odgrywa istotną rolę w rozwoju miażdżycy. Sugeruje się nawet, że sCD40L powinien być traktowany nie tylko jako czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy, ale także jako marker prognostyczny wystąpienia w przyszłości ostrych zespołów sercowo-naczyniowych. CD40L odgrywa rolę w stresie oksydacyjnym i procesie zapalnym, stymuluje aktywację i agregację płytek krwi. Przyłączenie się liganda CD40L do białka CD40 pobudza uwalnianie wielu mediatorów stanu zapalnego, w tym interleukin: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α czy

metaloproteinaz. Co może przyczyniać się do destabilizacji blaszki miażdżycowej. Wcześniejsze badania wykazały wyższe stężenia sCD40L u pacjentów z hypercholesterolemię, niestabilną dusznicą bolesną czy w zawale serca. Dyskusyjny pozostaje natomiast związek sCD40L z otyłością. Część badaczy donosi nie tylko o jego wyższym stężeniu u pacjentów z zespołem metabolicznym i u otyłych osób, ale wskazuje także na dodatnie korelacje pomiędzy sCD40L i BMI, obwodem talii i poziomem glukozy na czczo. Podczas gdy w wielu innych pracach nie stwierdza się jakiegokolwiek związku.

Hyperurykemia jest związana z zespołem metabolicznym i wieloma schorzeniami sercowo-naczyniowymi. Podwyższony poziom kwasu moczowego zwiększa ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych i umieralność u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca i cukrzycą. Jednak dokładne patomechanizmy, poprzez które kwas moczowy uczestniczy w rozwoju miażdżycy pozostają niejasne. Postuluje się, że hyperurykemia odgrywa rolę w dysfunkcji śródbłonna, stresie oksydacyjnym, nasila skurcz naczyń i proces zapalny, a także wpływa na czynność płytek krwi, zwłaszcza na ich adhezję i agregację. Ponadto wskazuje się na związek podwyższonego kwasu moczowego z zespołem bezdechu. Stężenie kwasu moczowego ma związek z nasileniem zespołu bezdechu, a u pacjentów z zespołem bezdechu i hyperurykemią obserwuje się częstsze występowanie nadciśnienia, choroby niedokrwiennej serca i cukrzycy.

Powtarzające się epizody niedotlenienia w czasie bezdechów i faz spłyconego oddychania, które są jednym z typowych objawów zespołu bezdechu, mają wpływ na stężenie kwasu moczowego i proces zapalny, a przez to mogą wpływać na stężenie sCD40L. Hipoksja może nasilać prozapalny efekt sCD40L na komórki śródbłonna i monocyty poprzez nasilone działanie reaktywnych form tlenu ROS (*ang. reactive oxygen species*) oraz wytwarzanie molekuł adhezyjnych.

Do badania włączono 79 chorych z zespołem obturacyjnego zespołu bezdechu śródśennego (M/K 58/21; średni wiek 54 ± 9 lat) i 40 osób z grupy kontrolnej. Większość pacjentów stanowiły osoby z nadwagą lub otyłe (BMI średnio $34,1 \pm 7,9$ kg/m^2). W badanej grupie znalazło się 13 osób z łagodnym zespołem bezdechu śródśennego (AHI 5-15/godz), 26 z umiarkowanym i 40 z ciężkim (AHI >30/godz.). AHI średnio w całej badanej grupie wyniosło $34,4 \pm 20,9$ /godz. U wszystkich badanych przeprowadzono nocne badania poligraficzne aparatem Grass Aura PSG Lite (Warwick, USA). Analizie poddano następujące parametry: AHI, indeks desaturacji (DI), średnią i minimalną saturację krwi tętniczej pod koniec epizodów bezdechu/spłyconego oddychania. Pobrana krew została odwirowana, a surowica zamrożona w -80 C. Stężenie sCD40L zostało oznaczone metodą immunoenzymatyczną (ELISA) z użyciem testu Human CD40Ligand TNFSF5 Quantikine firmy R&D Systems (Minneapolis, USA). Ponadto w tych samych próbkach został oznaczony kwas moczowy, CRP, całkowity cholesterol, cholesterol LDL i HDL oraz trójglicerydy.

W badaniu stwierdzono, że zarówno stężenie sCD40L jak i kwasu moczowego było wyższe u chorych z OBŚ niż w grupie kontrolnej (sCD40L: $8,30 \pm 3,7$ ng/ml vs

7.1±3,53 ng/ml; p<0,05, kwas moczowy 6,30±1,49 mg/dl vs 5,7±1,20 mg/dl; p<0,05). Ponadto wykazano wyraźne zależności między stężeniem sCD40L i kwasu moczowego a ciężkością zespołu bezdechu śródsewnego. Obserwowano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem sCD40L a AHI ($r_s=0.24, p<0.01$), a negatywną pomiędzy sCDL a średnią minimalną saturacją ($r_s=0.18, p<0.05$). Stężenie sCD40L korelowało także dodatnio z kwasem moczowym ($r_s=0.32, p<0.00$) i białkiem CRP ($r_s=0.21, p<0.005$). Stężenie kwasu moczowego korelowało ujemnie ze średnią ($r_s=0.25, p<0.005$) i minimalną saturacją w czasie snu, a dodatnio z AHI ($r_s=0.18, p<0.005$), wskaźnikiem desaturacji DI ($r_s=0.21, p<0.005$) i BMI. Przedstawione wyniki, dotyczące zwłaszcza kwasu moczowego, są zbieżne z wcześniejszymi doniesieniami z literatury. Natomiast stężenie sCD40L było dotychczas rzadko badane w OBS, a w powyższej pracy, jako jednej z nielicznych, udało się wykazać nie tylko podwyższone stężenie sCD40L w OBS, ale także jego związek z nasileniem choroby i procesem zapalnym.

Pomimo, że stężenia sCD40L i kwasu moczowego były nie tylko wyższe u chorych z OBS, ale korelowały także z nasileniem choroby, to do najciekawszych spostrzeżeń doprowadziło podzielenie pacjentów z OBS na chorych z prawidłowym (n=26) i podwyższonym stężeniem kwasu moczowego (n=53). Stwierdzono, że w grupie chorych z OBS i hyperurykemią występuje wyższe stężenie sCD40L (9,0±3,7 ng/ml vs 8,0±3,7 ng/ml, p<0,05) i częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego (88% vs 60% $\chi^2=6,5$; p=0.01) i choroby niedokrwiennej serca (31% vs 11% $\chi^2=4,52$; p<0,05), pomimo, że nie ma różnic w wieku, BMI, nasileniu zespołu bezdechu ani w profilu lipidowym pomiędzy badanymi grupami.

Doprowadziło to do wniosku, że u chorych z OBS z podwyższonym poziomem kwasu moczowego może występować wyższe ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, co wyraża się częstszym występowaniem schorzeń z tej grupy oraz wyższym stężeniem promiażdżycowego sCD40L.

Ad.3

W trzeciej pracy omawianego cyklu pt. „***Correlations between osteoprotegerin serum levels and body composition parameters in patients with sleep apnea syndrome and the possible influence on cardiovascular risk***” badano osteoprotegerynę i zmiany w składzie ciała w zespole bezdechu śródsewnego oraz ich wzajemne korelacje i wpływ na rozwój powikłań sercowo-naczyniowych. Osteoprotegeryna (OPG) to rozpuszczalna glikoproteina należąca do rodziny czynnika martwicy guza (TNF), która odgrywa kluczową rolę w regulacji przemiany kostnej. OPG przede wszystkim hamuje różnicowanie osteoklastów i resorpcję kości. Jednakże ekspresję osteoprotegeryny stwierdzono nie tylko w kościach, ale także w wielu innych ludzkich tkankach, w tym w śródbłonku i w komórkach mięśni gładkich. OPG stanowi istotny receptor dla dwóch ważnych ligandów: RANKL (*ang. receptor activator of nuclear factor kappaB ligand*) i TRAIL (*ang. TNF-related apoptosis inducing ligand*). Poprzez przyłączenie RANKL osteoprotegeryna zapobiega

aktywacji jądrowego czynnika kappa B, który odgrywa rolę w regulacji procesu zapalnego, wrodzonej odporności i procesów naczyniowych.

Ponadto, część badaczy wskazuje na udział OPG w rozwoju wielu schorzeń sercowo-naczyniowych i ich powikłań. Sugeruje się nawet, że powinna być ona traktowana jako marker uszkodzenia naczyń w przebiegu cukrzycy i nadciśnienia tętniczego. Wykazano obecność osteoprotegeryny w blaszce miażdżycowej i jest ona traktowana jako wskaźnik kalcyfikacji naczyń, która stanowi kluczowy element procesu miażdżycowego. Wyższe stężenie OPG zostało stwierdzono u chorych z nadciśnieniem z towarzyszącą retinopatią, a także u pacjentów z nadciśnieniowym uszkodzeniem 3 lub więcej organów oraz z epizodami niedokrwienia mięśnia sercowego.

Metoda bioelektrycznej impedancji (*ang. Bioelectrical Impedance Analysis, BIA*) stanowi wiarygodną, nieinwazyjną, bezpieczną i efektywną metodę oceny składu ciała. Wykorzystuje ona różnice w przewodzeniu prądu elektrycznego w poszczególnych kompartmentach organizmu. Płyny zewnątrz- i wewnątrzkomórkowe zachowują się jak przewodniki elektryczne, natomiast błony komórkowe pełnią rolę kondensatorów elektrycznych. W metodzie tej dokonuje się pomiaru całkowitego oporu elektrycznego ciała (impedancji) stanowiącego pochodną rezystancji (oporu biernego) i reaktancji (oporu czynnego). Rezystancja wynika z oporu właściwego poszczególnych tkanek, natomiast reaktancja ma związek z pojemnością błon komórkowych. W metodzie tej wykorzystuje się prąd o niskim natężeniu ($\leq 1\text{mA}$). Do najważniejszych parametrów, które możemy oznaczyć dzięki tej metodzie należą: TBW (*ang. total body water*)- całkowita ilość wody; ICW (*ang. intracellular water*)- woda wewnątrzkomórkowa, ECW (*ang. extracellular water*)- woda zewnątrzkomórkowa, MM (*ang. muscle mass*) masa mięśniowa, FM (*ang. fat mass*) masa tłuszczowa, FFM (*ang. fat free mass*)-masa beztłuszczowa, BCM (*ang. body cell mass*)-masa komórkowa, BCMI (*ang. body cell mass index*)-indeks masy komórkowej ciała oraz kąt fazowy (między rezystancją a reaktancją).

Celem pracy była ocena związku pomiędzy stężeniem osteoprotegeryny w surowicy a składem ciała i ich wpływu na ryzyko schorzeń sercowo-naczyniowych w zespole bezdechu śródsewnego.

Badanie objęło dużą grupę 125 pacjentów (K/M-34/91) ze świeżo rozpoznany zespolem obturacyjnego bezdechu śródsewnego. Średni wiek w badanej grupie wyniósł $54,48 \pm 8,81$ lat. Większość stanowili pacjenci z ciężkim zespolem obturacyjnego bezdechu śródsewnego (średnie AHI $33,18 \pm 20,44$ /godz.). Prawie wszyscy pacjenci byli otyli lub z nadwagą (średnie BMI $33,76 \pm 7,18$ kg/m²). Wśród pacjentów z zespolem bezdechu występowały także inne schorzenia, w tym u 82 nadciśnienie tętnicze, u 31 cukrzyca t.II, a u 25 choroba niedokrwienności serca. Zdecydowano się na podzielenia pacjentów z OBS na dwie podgrupy: z współistniejącymi schorzeniami sercowo-naczyniowymi -jednym lub więcej (n=89) i na grupę z OBS bez schorzeń współistniejących (n=36). Grupę kontrolną stanowiło 59 chorych (w tym 29 kobiet), w wieku $51,27 \pm 12,97$ lat z BMI średnio $29,47 \pm 5,42$.

U wszystkich osób przeprowadzono badanie poligraficzne aparatem Grass Aura PSG Lite. Stężenie osteoprotegeryny oznaczono metodą immunoenzymatyczną (ELISA) kitem Human Osteoprotegerin (R&D Systems, Minneapolis, USA) zgodnie z zaleceniami producenta.

Badanie składu ciała wykonano metodą bioelektrycznej impedancji aparatem firmy Akern Model BIA 101 (Akern-RJL, Włochy). Pomiary zostały przeprowadzone w godzinach porannych, na czczo. W trakcie badania chorzy leżeli na plecach, z kończynami odwiedzionymi pod kątem 30° - 45° . Pomiar polegał na podaniu poprzez elektrody umieszczone na skórze (tzw. „wysyłające”) zmiennego prądu elektrycznego o niskim natężeniu ($800 \mu\text{A}$) i wysokiej częstotliwości (50kHz), a następnie na przezskórnej rejestracji przy pomocy elektrod „rejestrujących” spadku napięcia prądu. Na prawej kończynie górnej, na poziomie stawu nadgarstkowego umieszczano elektrodę „rejestrującą”, a około 4 cm poniżej na śródreżcu elektrodę „wysyłającą”. Podobnie na prawej stopie umieszczano 2 elektrody na wysokości stawu skokowego i 4 cm poniżej na śródstopiu. Parametry składu ciała zostały obliczone przy pomocy programu dostarczonego przez producenta BODY-GRAM 1.31.

U pacjentów z zespołem bezdechu śródseennego stwierdzono wiele zależności pomiędzy stężeniem osteoprotegeryny a parametrami składu ciała. OPG korelowała ujemnie z odsetkiem masy mięśniowej (MM%) ($r_s=-0,276$; $p<0,05$), kątem fazowym ($r_s=-0,224$; $p<0,05$), odsetkiem masy beztłuszczowej (FFM%) ($r_s=-0,218$; $p<0,05$), i odsetkiem masy komórkowej (BCM%) ($r_s=-0,218$; $p<0,05$). Wyższy poziom OPG związany był natomiast z wyższym odsetkiem masy tłuszczowej (FM%). W zespole bezdechu stwierdzono także dodatnią korelację między stężeniem OPG a CRP ($r_s=0,341$; $p<0,05$)

Wykazanie ujemnej korelacji między osteoprotegeryną a kątem fazowym w zespole bezdechu śródseennego, może dodatkowo wskazywać na jej związek z większym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, ponieważ kąt fazowy dostarcza informacji o funkcjonowaniu błon komórkowych, nawodnieniu organizmu i stopniu wytrenowania, a obniżony może nie tylko wskazywać na gorszy stopień odżywienia, ale także przez część badaczy jest traktowany jako marker podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Ponadto wykazano wyższe stężenie osteoprotegeryny ($4,01 \text{ pmol/l}$ vs $3,46 \text{ pmol/l}$; $p < 0.05$) u pacjentów z OBŚ i współistniejącymi schorzeniami sercowo-naczyniowymi niż u chorych z OBŚ ale bez schorzeń współistniejących. Dodatkowo w tej grupie chorych obserwowano niższy kąt fazowy ($5,55$ vs $5,98$; $p < 0.05$) i niższy odsetek masy mięśniowej ($41,42\%$ vs $45,15\%$; $p < 0.05$).

W dostępnej literaturze nie znaleziono wcześniejszych prac, w których oceniano zależności pomiędzy stężeniem osteoprotegeryny a składem ciała u chorych z zespołem bezdechu śródseennego.

Powyższe wyniki, razem z wcześniejszymi obserwacjami w innych chorobach, sugerują, że podwyższone stężenie osteoprotegeryny wspólnie z wybranymi

parametrami składu ciała, mogą być pomocne w identyfikacji chorych z zespołem bezdechu śródsewnego z większym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych.

Ad.4.

W kolejnej pracy cyklu pt. „**Decreased sL-Selectin serum levels in sleep apnea patients with cardiovascular diseases**” analizowano stężenie sL-selektyny u pacjentów z zespołem bezdechu śródsewnego i jej związek z występowaniem schorzeń współistniejących.

Dysfunkcja śródbłonna stanowi jeden z podstawowych patomechanizmów odrywających rolę w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych w zespole obturacyjnego bezdechu śródsewnego. Molekuły adhezyjne uważane są za markery zmian w śródbłonnku wskazujące na ryzyko rozwoju miażdżycy. L-selektyna zaliczana do molekuł adhezyjnych, należy do rodziny selektyn obok E-selektyny i P-selektyny. Swoją nazwę L-selektyna zawdzięcza ekspresji na leukocytach, w tym granulocytach i limfocytach, ale jej ekspresję stwierdza także się na monocytach. Jest ona uwalniana z powierzchni pobudzonych granulocytów i może krążyć we krwi w postaci rozpuszczalnej (sL-selektyna). Odgrywa ona istotną rolę w uruchomieniu kaskady adhezyjnej. Może hamować przywieranie leukocytów do śródbłonna poprzez wiązanie receptorów, a w wysokim stężeniu może nawet całkowicie zablokować adhezję. Badania na modelu zwierzęcym sugerują przeciwmiażdżycowe działanie L-selektyny. Obniżony poziom sL-selektyny został opisany dotychczas w wielu schorzeniach sercowo-naczyniowych oraz po urazach. Przede wszystkim u chorych z chorobą wieńcową, w stabilnej i niestabilnej dławicy piersiowej, a także w zawale mięśnia sercowego. W cukrzycy t.II nie tylko opisano obniżony poziom sL-selektyny, ale wykazano także, że obniżonej ekspresji L-selektyny na leukocytach towarzyszy większe ryzyko powikłań naczyniowych cukrzycy. Część badaczy uważa nawet, że znaczący spadek sL-selektyny w cukrzycy t. II może stanowić marker niemej klinicznie choroby wieńcowej. Niższe poziomy sL-selektyny w surowicy, przy wyższych stężeniach pozostałych molekuł adhezyjnych jak ICAM (*intercellular adhesion molecule*), VCAM (*vascular cell adhesion molecule*) czy E-selektyny, opisano również w niedokrwiennym udarze mózgu. Po ciężkich urazach obniżony poziom sL-selektyny wskazywał na wyższe prawdopodobieństwo niewydolności wielonarządowej.

Do badania włączono dużą grupę 163 pacjentów ze świeżo rozpoznanym zespołem obturacyjnego bezdechu śródsewnego (124 kobiety i 39 mężczyzn). Średni wiek w badanej grupie wyniósł $55,41 \pm 8,63$ lat, większość stanowili chorzy z ciężkim zespołem OBS (średnie AHI $35,02 \pm 22,28$ /godz). Osoby z grupy badanej były zazwyczaj otyłe lub z nadwagą (BMI $34,98 \pm 7,55$ kg/m²). U 75% chorych z zespołem bezdechu śródsewnego (n=121,) występowały współistniejące schorzenia sercowo-naczyniowe, jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca czy przebyty udar mózgu. Terapia schorzeń współistniejących była prowadzona zgodnie

z obowiązującymi zaleceniami. Grupę kontrolną stanowiło 59 osób (K/M 28/31), w wieku $51,27 \pm 12,97$, ze średnim BMI $29,47 \pm 5,42$ kg/m².

U wszystkich chorych przeprowadzono badania poligraficzne aparatem Grass Aura Lite (Warwick, USA). W czasie 8-godzinnego badania podczas snu oceniano między innymi wskaźnik bezdechu i słyconego oddechu (AHI), wskaźnik desaturacji (DI) oraz średnią i minimalną saturację krwi tętniczej. We wszystkich przypadkach dokonano manualnej weryfikacji automatycznej analizy badania.

Poziom sL-selektyny oznaczono metodą immunoenzymatyczną ELISA z zastosowaniem kitu Human L- Selectin /CD62L (R&D Systems, Minneapolis, USA).

Badanie ujawniło znacząco niższy poziom sL-selektyny u pacjentów z OBŚ niż w grupie kontrolnej ($1080,02 \pm 175,29$ ng/ml vs. $1350,73 \pm 569,75$ ng/ml, $p < 0.05$). Stwierdzono także ujemną korelację między sL-selektyną a AHI ($r_s = -0.162$; $p < 0.05$) i DI ($r_s = -0.134$; $p < 0.05$), a dodatnią między sL-selektyną a średnią i minimalną saturacją. Co wskazuje na spadek stężenia sL-selektyny wraz z nasileniem choroby. W dalszej części badania zdecydowano się na podzielenie pacjentów na dwie grupy: ze współistniejącymi schorzeniami sercowo-naczyniowymi ($n=121$); do tej grupy zaliczono osoby z jedną lub większą liczbą chorób) i na osoby z zespołem bezdechu śródsennego bez innych chorób współistniejących ($n=42$). Pozwoliło to na wykazanie niższego stężenia sL-selektyny u pacjentów z OBŚ i współistniejącymi schorzeniami sercowo-naczyniowymi niż u chorych z OBŚ bez dodatkowych schorzeń ($1065,91 \pm 179,30$ ng/ml vs. $1120,66 \pm 158,22$ ng/ml, $p < 0.05$). Ponadto sL-selektyna korelowała dodatnio z cholesterolem HDL i ujemnie z kwasem moczowym i CRP, co dodatkowo może wskazywać na jej przeciwmiażdżycowe działanie.

Jak dotąd opublikowano nieliczne doniesienia dotyczące sL-selektyny w OBŚ. Nie wykazano w nich różnic w stężeniu sL-selektyny w OBŚ bądź nawet obserwowano jej wyższe stężenie w tym zespole. Po raz pierwszy w powyższej pracy opisano niższe stężenie sL-selektyny w OBŚ, ujemne korelacje z nasileniem bezdechu i związek jej obniżonego stężenia z występowaniem schorzeń sercowo-naczyniowych w OBŚ, co jest zbieżne z raportami w innych jednostkach chorobowych.

Pozwoliło to na wysunięcie wniosku, że powyższe badanie wraz z obserwacjami w innych chorobach i badania eksperymentalnymi, może sugerować, że obniżony poziom sL-selektyny odgrywa rolę w zwiększeniu ryzyka sercowo-naczyniowego w zespole bezdechu śródsennego.

Ad.5.

W kolejnej pracy cyklu pt. „***The evaluation of body composition, adiponectin, C-reactive protein and cholesterol levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome***” zdecydowano się na ocenę składu ciała i stężenia adiponektyny oraz ich porównanie z ciężkością zespołu bezdechu śródsennego, białkiem CRP i poziomem cholesterolu.

Adiponektyna, znana także pod nazwami AdipoQ czy Acrp30 (*ang. adipocyte complement related protein of 30kDa*) jest proteiną o masie 30kDa składającą się z 244 aminokwasów. Jest ona produktem genu *apM1*. W budowie cząsteczki adiponektyny można wyróżnić N-końcową sekwencję sygnałową, kolagenopodobną domenę oraz domenę globularną podobną do kolagenu typu VIII i X oraz składowej dopełniacza C1q. Synteza adiponektyny zachodzi wyłącznie w tkance tłuszczowej.

We krwi adiponektyna krąży ona w postaci polimerów, które w zależności od budowy określa się nazwami LMW (*ang. low molecular weight*) to głównie trimery, MMW (*ang. medium molecular weight*) to heksamery i HMW (*ang. high molecular weight*). Adiponektyna odgrywa rolę w regulacji homeostazy lipidowej i węglowodanowej, a ponadto wywiera efekt przeciwmiażdżycowy i przeciwcukrzycowy. Część badaczy sugeruje, że może ona chronić przed miażdżycowym uszkodzeniem naczyń, poprzez ograniczanie przylegania monocytów do komórek śródbłonna, co stanowi wczesny etap w tworzeniu się zmian miażdżycowych.

Znaczenie adiponektyny w zespole bezdechu śródsennego pozostaje dyskusyjne. We wcześniejszych badaniach opisano zarówno wyższe stężenie adiponektyny w OBŚ, jak i niższe stężenia adiponektyny w tym zespole wraz z ujemnymi korelacjami pomiędzy adiponektyną a AHI oraz wzrost adiponektyny po leczeniu CPAP-em. Natomiast część autorów nie obserwowała żadnych różnic w stężeniu adiponektyny w OBŚ ani żadnych zależności pomiędzy jej stężeniem a najważniejszymi parametrami zespołu bezdechu.

Bioelektryczna metoda pomiaru impedancji (*ang. Bioelectrical Impedance Analysis, BIA*) stanowi uznaną metodę oceny składu ciała. Do jej największych zalet należy nieinwazyjność, wiarygodność i powtarzalność. W metodzie tej wykorzystuje się zróżnicowane właściwości przewodzące poszczególnych tkanek, co w znacznym stopniu wynika z zawartości w nich wody i elektrolitów. Ciało ludzkie składa się w większości z wody, przez którą prąd elektryczny może przepływać. W ciele woda znajduje się w dwóch kompartmentach: około 55% stanowi woda wewnątrzkomórkowa (*ang. intracellular water ICW*), a 45% woda zewnątrzkomórkowa (*ang. extracellular water ECW*). W skład ciała wchodzi także tkanki przez które przepływ prądu jest znacznie utrudniony, jak choćby przede wszystkim tkanka tłuszczowa, czy w mniejszym stopniu mięśniowa i kostna. BIA umożliwia dokładne określenie procentowego składu ciała.

Do badania włączono znaczącą grupę 137 pacjentów z zespołem obturacyjnego bezdechu śródsennego i 42 osoby z grupy kontrolnej. W badanej grupie z OBŚ przeważali mężczyźni (M/K, 100/37). Średni wiek wyniósł $54,37 \pm 9,8$ lat. W grupie chorych z OBŚ występowały często schorzenia sercowo-naczyniowe. U 30 rozpoznano cukrzycę, u 24 chorobę niedokrwinną serca, a u 93 nadciśnienie tętnicze. W zależności od wskaźnika AHI podzielono pacjentów z zespołem bezdechu na 3 grupy z łagodnym zespołem (AHI 5-14,9/godz.) (n=31), umiarkowanym (AHI 15-29,9) (n=39) i z ciężkim zespołem (AHI ≥ 30) (n=67).

U wszystkich osób przeprowadzono badanie polisomnograficzne aparatem Grass Aura PSG Lite i badanie składu ciała metodą bioelektrycznej impedancji aparatem

firmy Akern-RJL Model BIA 101. Poziom adiponektyny oznaczono metodą ELISA kitem Human Total Adiponectin/Acrp30 Immunoassay Quantikine (R&D Systems, Minneapolis, USA). Jest to test o czułości 0,891 ng/mL, wykrywający adiponektynę zarówno o niskiej masie cząsteczkowej (LMW), średniej (MMW) i jak i wysokiej (HMW).

W przeprowadzonej pracy wykazano liczne różnice w składzie ciała u pacjentów z zespołem bezdechu śródsewnego i korelacje pomiędzy składem ciała a nasileniem tego zespołu. U chorych z OBS stwierdzono wyższe BMI ($34,28 \pm 7,91 \text{ kg/m}^2$ vs $30,04 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$; $p < 0,001$) i odsetek wody pozakomórkowej (*ang. extracellular water* ECW%: $48,78 \pm 6,39\%$ vs $46,56 \pm 6,42$; $p = 0,012$), a niższy odsetek wody wewnątrzkomórkowej (*ang. intracellular water* ICW%: $51,15 \pm 6,4\%$ vs $53,43 \pm 4,9\%$; $p = 0,011$) i kąt fazowy ($5,51 \pm 1,22$ vs $5,88 \pm 0,79$; $p = 0,01$). Porównanie pacjentów z ciężkim zespołem bezdechu z grupą kontrolną ujawniło dodatkowo niższy odsetek masy mięśniowej w grupie z ciężkim OBS (*ang. muscle mass* MM%: $39,65 \pm 7,64\%$ vs $43,13 \pm 8,15\%$; $p = 0,04$). Wykazano dodatnią korelację między wskaźnikiem AHI a BMI ($r_s = 0,427$; $p < 0,001$), CRP ($r_s = 0,321$; $p < 0,001$) i ECW% ($r_s = 0,303$; $p < 0,001$). Negatywną korelację obserwowano natomiast między AHI a ICW% ($r_s = -0,306$; $p < 0,001$), MM% ($r_s = -0,221$; $p = 0,009$) i kątem fazowym ($r_s = -0,305$; $p < 0,001$).

Nie stwierdzono różnic w poziomie adiponektyny między grupą kontrolną a chorymi z zespołem bezdechu ($6,26 \pm 4,22 \mu\text{g/ml}$ vs $6,85 \pm 5,44 \mu\text{g/ml}$, NS), ani korelacji między poziomem adiponektyny a parametrami składu ciała. Wykazano natomiast niższy poziom adiponektyny w grupie chorych, u których zespół bezdechu współistniał z cukrzycą ($2,64 \mu\text{g/ml}$ vs $13,46 \mu\text{g/ml}$, $p = 0,003$). W badanych grupach analizowano także białko ostrej fazy i gospodarkę lipidową (cholesterol całkowity i z podziałem na frakcje oraz trójglicerydy). Nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic, poza wyższym poziomem CRP u pacjentów z ciężkim zespołem bezdechu śródsewnego ($7,73 \pm 6,77 \text{ mg/l}$ vs $4,09 \pm 2,74 \text{ mg/l}$; $p < 0,001$).

Z uwagi na opisywany w literaturze związek adiponektyny z cukrzycą i obserwowane w powyższym badaniu różnice w jej stężeniu u chorych z OBS i cukrzycą, zdecydowano się na ponowną ocenę stężenia adiponektyny i jej korelacji z parametrami składu ciała, po wykluczeniu chorych z cukrzycą z badanej grupy. Wprawdzie nie wykazano różnic w stężeniu adiponektyny pomiędzy grupą kontrolną a pacjentami z OBS bez cukrzycy ($2,38 \mu\text{g/ml}$ vs $7,9 \mu\text{g/ml}$; NS), ale udało się stwierdzić wiele zależności między stężeniem adiponektyny, a parametrami składu ciała. Adiponektyna korelowała ujemnie z kątem fazowym ($r_s = -0,350$; $p < 0,001$), TBW% ($r_s = -0,216$; $p < 0,05$), ICW% ($r_s = -0,341$; $p < 0,001$), FFM% ($r_s = -0,213$; $p < 0,05$) i MM% ($r_s = -0,297$; $p < 0,001$), a także z trójglicerydami ($r_s = -0,258$; $p < 0,05$). Dodatnią korelację obserwowano natomiast z ECW% ($r_s = 0,348$; $p < 0,001$) i FM% ($r_s = 0,205$; $p < 0,05$) oraz CRP ($r_s = 0,224$; $p < 0,05$).

Pozwoliło to wysunięcie wniosku, że w zespole bezdechu śródsewnego występują znaczące różnice w składzie ciała, ale zespół bezdechu ma ograniczony wpływ na poziom adiponektyny.

Ad.6

W ostatniej pracy cyklu pt. „**Hypoxemia during bilevel positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea syndrome and chronic respiratory insufficiency**” skupiono się na problemach związanych z leczeniem pacjentów z najcięższymi postaciami bezdechu z chorobami współistniejącymi, w tym głównie niewydolnością oddechową.

Zespół bezdechu śródsewnego jest wyraźnie związany z otyłością. Rozpoznaje się go u 25-30% otyłych osób, a u pacjentów ze skrajną otyłością częstość występowania sięga 40-65%. Dodatkowo u części chorych z zespołem bezdechu, szczególnie znacznie otyłych, może rozwinąć się zespół hipowentylacji otyłych, który manifestuje się przewlekłą niewydolnością oddechową.

Pomimo wielu możliwości terapeutycznych, podstawową metodą leczenia zespołu obturacyjnego bezdechu śródsewnego jest zastosowanie ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (*continuous positive airway pressure*- CPAP). Szczególnie, że wykazano korzystny wpływ leczenia zespołu bezdechu CPAP-em na przebieg większości schorzeń sercowo-naczyniowych oraz zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zdaniem niektórych badaczy nawet do poziomu obserwowanego u osób bez OSA. U części chorych konieczne może być jednak zastosowanie dwufazowego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (*bilevel positive airway pressure*-BiPAP). Aparat BiPAP umożliwia zastosowanie dwóch różnych ciśnień: wyższego ciśnienia wdechowego (*inspiratory positive airway pressure* IPAP) i niższego wydechowego (EPAP), co zazwyczaj poprawia tolerancję. Leczenie BiPAP jest zarezerwowane dla chorych, którzy nie akceptują wysokich ciśnień w trakcie terapii CPAP lub dla pacjentów, u których pomimo zastosowania CPAP utrzymuje się nocna hypoksemia. Jednak u części chorych z ciężkim zespołem bezdechu i zespołem hipowentylacji, może utrzymywać się nocna hipoksemia i hiperkapnia, pomimo skutecznego zapobiegania bezdechom i fazom słyconego oddychania w czasie leczenia BiPAP.

Celem pracy była ocena, czy na podstawie obrazu klinicznego, w tym nocnego badania snu, można wyłonić pacjentów z zespołem bezdechu i hipowentylacji zagrożonych niepowodzeniem terapii, u których z dużym prawdopodobieństwem pomimo leczenia BiPAP będzie utrzymywać się hipowentylacja.

Grupa badana składała się z 55 znacznie otyłych chorych (M/K 43/12) (BMI średnie $45 \pm 7 \text{ kg/m}^2$), a więc z istotnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. U wszystkich rozpoznano ciężki zespół obturacyjnego bezdechu śródsewnego (AHI $>30/\text{godz}$) i przewlekłą hipowentylacją pęcherzykową, a także choroby układu krążenia. U 27 pacjentów przeprowadzono pełne badanie polisomnograficzne, a u pozostałych chorych rozpoznanie zespołu bezdechu opierało się na badaniu poligraficznym, składającym się między innymi z rejestracji przepływu powietrza, ruchów oddechowych klatki piersiowej i brzucha, a także saturacji krwi tętniczej za pomocą pulsoksymetrii. W badaniu polisomnograficznym oceniano także elektroencefalogram (3 kanały), ruchy gałek ocznych (2 kanały) i napięcie mięśniowe

(2 kanały). Stadia snu N1,N2,N3 i REM oceniano manualnie w 30 s epokach. Rozpoznanie hipowentylacji opierało się na stwierdzeniu $p\text{CO}_2 > 45$ mmHg w arterializowanej krwi włóścikowej w czasie czuwania. Dodatkowo badanie gazometryczne zostało przeprowadzone o północy w czasie snu. U wszystkich chorych przeprowadzono badania spirometryczne.

Leczenie BiPAP rozpoczęto w ciągu dnia pod nadzorem lekarza od właściwego dobrania maski nosowej lub ustno-nosowej, następnie prezentowano pacjentowi różne ciśnienia IPAP i EPAP, począwszy od najniższych, obserwując dzienną tolerancję leczenia. W nocy w czasie nadzorowanej polisomnografii kontynuowano leczenie BiPAP, dobór optymalnych ciśnień EPAP i IPAP został przeprowadzony przez doświadczonego technika zgodnie z zaleceniami Amerykańskiej Akademii Medycyny Snu, a skuteczność terapii była weryfikowana poprzez ustąpienie bezdechów, spłyconego oddechu, utrzymywanie się saturacji krwi tętniczej na odpowiednim poziomie, zmniejszenie przebudzeń i dobrą tolerancję leczenia przez pacjenta. Zastosowano aparat BPAP (VP II ST-A, ResMed lub Bilevel Tranquility, Healthdyne Technologies) w trybie spontanicznym lub S/T. W przypadku stale obniżonej saturacji w czasie snu $<88\%$ zdecydowano się na dołączenie do terapii BiPAP tlenu o przepływie 1-7 l/min.

W badanej grupie chorych stwierdzono podwyższoną dzienną prężność CO_2 ($p\text{CO}_2$ średnio $54 \pm 5,7$ mmHg), przy prawidłowym pH (średnio $7,38 \pm 0,04$) i wyrównawczym podwyższeniu dwuwęglanów (HCO_3 $31,5 \pm 2,7$ mmol/l). Średnie $p\text{O}_2$ 52 ± 8 mmHg wskazywało natomiast na hipoksemię. Średnia natężona pojemność życiowa (*forced vital capacity* FVC) była nieco obniżona ($2,5 \pm 0,85$ l; $64 \pm 15,5\%$ wartości należnej), co sugerowało zaburzenia wentylacji typu restrykcyjnego. Średnia nasilona objętość wydechowa pierwszosekundowa (*forced expiratory volume in 1 s* FEV1) wyniosła $1,8 \pm 0,65$ l i $55 \pm 16\%$ wartości należnej. Średni stosunek FEV1/FVC ($76 \pm 14\%$) mieścił się w granicach normy. Jednak u 13 pacjentów (24%) stwierdzono obniżony wskaźnik Tiffeneau ($<70\%$), co wskazywało na współistnienie zespołu bezdechu z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

W badaniach polisomnograficznych przeprowadzonych w trakcie terapii BiPAP stadium snu N1 stanowiło średnio $4 \pm 3\%$ całkowitego czasu snu, N2: $35 \pm 19\%$, N3: $29 \pm 19\%$, a stadium REM $26 \pm 19\%$. Średnia saturacja w czasie snu NREM wynosiła $87 \pm 5\%$, a w czasie REM $85 \pm 8\%$. Najniższa saturacja w czasie snu NREM spadała do $79 \pm 1,6\%$, a w czasie REM $76 \pm 13,6\%$. Średnie ciśnienia IPAP i EPAP zastosowane w terapii w wyniku miareczkowania wyniosły 16 ± 3 hPa i 10 ± 3 hPa.

Pomimo zastosowania optymalnego leczenia BiPAP i suplementacji tlenu, u 31 pacjentów (56%) nie osiągnięto pełnego efektu terapeutycznego. Porównano tę grupę chorych z pozostałymi 24 pacjentami, u których udało się przeprowadzić skuteczne leczenie. Średnia saturacja w grupie chorych z hipowentylacją utrzymywała się poniżej 88% i wynosiła $83 \pm 4\%$ w czasie snu NREM i $81 \pm 7\%$ w REM. Saturacje w tej grupie chorych były znamienne niższe niż u pozostałych 24 pacjentów, u których odpowiednio wyniosły $91 \pm 2\%$ w NREM i $90 \pm 3\%$ w REM ($p < 0,001$). Badania gazometryczne wykonane jeszcze przed rozpoczęciem leczenia

wykazały liczne różnice pomiędzy grupą z utrzymującą się hipowentylacją a pozostałymi chorymi. W tej grupie stwierdzono znacząco wyższe pCO₂ zarówno w czasie czuwania (57±5 vs. 52±5 mmHg; p<0,01) jak i snu (75±13 vs. 60±8 mmHg; p<0,001). Obserwowano także wyższe HCO₃⁻ zarówno w czasie snu (35,8±3,8 vs 31,8±1,5 mmol/l; p<0,01) jak i czuwania (32,6±2,6 vs 30,6±2,5 mmol/l; p<0,05). Niższe było natomiast pH, zarówno dzienne (7,37±0,04 vs 7,39±0,03; p<0,05) jak i nocne (7,30±0,03 vs 7,34±0,04; p<0,05). Niższe też było pO₂ w czasie czuwania (49±8 vs. 54±7 mmHg, p<0,01). Wykazano również, że średni wzrost pCO₂ pomiędzy stanem czuwania a snem był znacząco wyższy w tej grupie chorych (18±12 vs 8±6 mmHg, p<0,01). Ponadto pacjenci z hipokseміą w czasie leczenia BiPAP, w porównaniu do chorych bez hipoksemii, byli niżsi i mieli niższą FVC (2.2 ± 0.9 vs. 2.7 ± 0.8 l, p < 0.05) (ale nie wyrażoną jako wartość należna). Zauważono różnice w odpowiedzi na leczenie w zależności od płci. Wśród 12 badanych kobiet hipokseміa utrzymywała się u 10 (83%), a w grupie 43 mężczyzn u 13 (30%). Nie wykazano natomiast różnic w AHI ani w średniej saturacji w czasie polisomnografii diagnostycznych, zarówno w czasie w czasie snu NREM i REM. Jedynie saturacja minimalna w czasie snu NREM była niższa u chorych z utrzymującą się hipokseміą w czasie leczenia BiPAP (44±17 vs 61±12; p<0,01). Obserwowano podobną skuteczność leczenia u chorych z POCHP. W grupie 42 pacjentów bez współistniejącej POCHP u 18(43%) utrzymywała się hipowentylacja pomimo leczenia BiPAP, a wśród 13 pacjentów z POCHP u 6 (46%). Doprowadziło to do wniosku, że u otyłych chorych z ciężkim zespołem bezdechu śródśennego i przewlekłą wentylacją pęcherzykową, występuje podwyższone ryzyko utrzymywania się hipoksemii, pomimo optymalnego doboru ciśnień w BiPAP. Dotyczy to szczególnie pacjentów z wyższą dzienną prężnością CO₂ i znaczącym wzrostem pCO₂ w czasie snu. Do innych czynników ryzyka niepowodzenia terapii BiPAP w zapobieganiu hipoksemii należą płeć żeńska, niska objętość życiowa i znacząca hipokseміa w czasie czuwania.

Ogólnie o cyklu :

W przeprowadzonym cyklu badań, udało się zidentyfikować kilka potencjalnych czynników (sklerostyna, sCD40L, sL-selektyna, osteoprotegeryna) które mogą pomóc w wyłonieniu pacjentów z zespołem obturacyjnego bezdechu śródśennego szczególnie zagrożonych rozwojem niekorzystnych konsekwencji tego zespołu i większym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych w OBS. Czynniki te mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia patomechanizmów prowadzących do rozwoju powikłań w OBS, a w przyszłości mogą być przydatne przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych, szczególnie o wcześniejszym rozpoczynaniu leczenia u wybranych chorych, a także nie można wykluczyć, że mogłyby stanowić punkt uchwytu dla przyszłych potencjalnych terapii uzupełniających dotychczasowe leczenie OBS. Jednocześnie zwraca uwagę fakt, że najwięcej korzyści przynosi

dopiero połączenie kilku czynników i spojrzenie na zespół obturacyjnego bezdechu śródsewnego jak na chorobą ogólnoustrojową ze wszystkimi aspektami, w tym z zaburzeniami metabolicznymi, zmianami w składzie ciała i aktywacją procesu zapalnego.

Do najważniejszych szczegółowych osiągnięć cyklu należy:

- stwierdzenie wyższego poziomu sklerostyny u kobiet z zespołem obturacyjnego bezdechu śródsewnego
- wykazanie związku sklerostyny zarówno z cięższym przebiegiem choroby jak i występowaniem chorób sercowo-naczyniowych u kobiet z zespołem bezdechu śródsewnego
- stwierdzenie wyższego stężenia sCD40L i kwasu moczowego w zespole bezdechu oraz wykazanie ich związku z nasileniem zespołu bezdechu
- stwierdzenie, że u chorych z OBŚ z hyperurykemią może występować wyższe ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, co wyraża się częstszym występowaniem schorzeń z tej grupy i wyższym stężeniem promiażdżycowego sCD40L.
- wykazanie zależności pomiędzy osteoprotegeryną a składem ciała w zespole bezdechu
- wykazanie, że podwyższony poziom osteoprotegeryny wraz z wybranymi parametrami składu ciała może być pomocny w identyfikacji chorych z zespołem bezdechu śródsewnego z podwyższonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych.
- wykazanie niższego poziomu sL-selektyny w zespole bezdechu i jej związku z nasileniem choroby
- wykazanie, że niższy poziom sL-selektyny związany jest z wyższym ryzykiem rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych w zespole bezdechu
- opisanie różnic w składzie ciała u pacjentów z zespołem bezdechu śródsewnego i zależności pomiędzy składem ciała a nasileniem tego zespołu.
- wykazanie korelacji między stężeniem adiponektyny a parametrami składu ciała u chorych z zespołem bezdechu śródsewnego, ale bez współistniejącej cukrzycy
- identyfikacja czynników ryzyka niepowodzenia terapii BiPAP w zapobieganiu nocnej hypoksemii u pacjentów z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).

a) podsumowanie dorobku naukowego

Sumaryczna punktacja wszystkich moich publikacji wynosi:

- Liczba punktów MNiSW/KBN: 650,0
- Impact Factor (IF): łącznie 28,020, w tym

-prace pełnotekstowe : 24,963 (liczba publikacji 19)

- praca kontrybutorska : 3,057 (liczba publikacji 1)

Po wyłączeniu 6 prac stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego punktacja prac pełnotekstowych podlegających ocenie Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów wg załącznika nr 1a/l sporządzonego Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wynosi odpowiednio

- IF= 16, 248
- MNiSW/KBN= 497 pkt.

Mój dotychczasowy dorobek naukowy obejmuje łącznie 68 publikacji pełnotekstowych:

- 48 prac oryginalnych , w tym
18 prac w czasopiśmie z IF (IF=24,869, MNiSW/KBN=331,0 pkt.)
30 prac w czasopiśmie bez IF (MNiSW/KBN=205,0 pkt)
- 6 opisów przypadków w czasopiśmie bez IF (MNiSW/KBN=35,0 pkt)
- 10 prac poglądowych, w tym
1 w czasopiśmie z IF (IF=0,094, MNiSW/KBN=9,0 pkt.)
9 w czasopiśmie bez IF (MNiSW/KBN=37,0 pkt.)
- 3 publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism (MNiSW/KBN=18 pkt.)
- 1 pracę kontrybutorską (IF=3.057)

W 23 publikacjach jestem pierwszym autorem, a w 10 drugim autorem

Aktualna liczba cytowań (bez autocytowań) wynosi 82

Indeks Hirscha : h-index 5

(wg Web of Science Core Collection, stan na dzień 18.10.2017)

Liczba cytowań 212

h-index 8.

(wg Scopus, stan na dzień 18.10.2017)

Rozdziały w monografiach

Jestem współautorem 2 rozdziałów w monografiach, jednego w języku angielskim i 1 w języku polskim .

Referaty na zjazdach

Jestem współautorem łącznie 49 streszczeń zjazdowych, które zostały przedstawione jako prezentacje ustne lub plakatowe podczas zjazdów krajowych (30) oraz międzynarodowych (19, w tym w 5 jestem pierwszym autorem: Mediolan, Wiedeń, Bonn, Kassel, Wrocław), a także 1 pełnotekstowego referatu w języku angielskim w materiałach zjazdowych.

W załącznikach nr 1a/I i 1a/II pełny wykaz sporządzony przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Wykłady na konferencjach i kursach

1. Wybór metody leczenia chorych z zespołem bezdechu śródsewnego dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych na podstawie analizy raportu polisomnograficznego.
Konferencja Leczenie zaburzeń oddechowych w czasie snu dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych, Wrocław 21-22.04.2017.

2. Powikłania krążeniowe w zespole obturacyjnego bezdechu śródsewnego
Konferencja Lekarzy Medycyny Pracy wobec problemu zaburzeń oddechowych
w czasie snu- Wrocław 14.01.2017
3. Epidemiologia raka płuca.
Kurs Nowotwory Płuc. Wrocław 09-10.06.2014
4. Zatorowość płucna-ryzyko wystąpienia u osób młodych.
Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Problemy Pulmonologiczne w praktyce
lekarskiej- Wrocław 27.04.2013.
5. Epidemiologia raka płuca.
Kurs Rak Płuca Wrocław 10-11.06.2013.
6. Nowe Wytyczne leczenia POCHP wg GOLD 2011.
Pulmonologia dla Lekarzy Rodzinnych, Wrocław 07.12.2012.
7. Przydatność oznaczeń wybranych markerów molekularnych w diagnostyce i
monitorowaniu raka płuca.
Posiedzenie Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc –Oddział Wrocław-
25.10.2011.
8. Epidemiologia raka płuca
Kurs obowiązkowy do specjalizacji z chorób płuc z listy CMKP, Wrocław 22-
23.03.2011.
9. Hipersomnolencja w przebiegu zespołu bezdechu śródsewnego i w innych
zaburzeniach snu, Narkolepsja, RLS/PLM.
Kurs Zespół Obturacyjnego Bezdechu Śródsewnego , Wrocław 26.11.2010.
10. Zaburzenia stanu odżywienia w POCHP.
Posiedzenie Naukowo-Szkoleniowe Czy powiedzieliśmy już ostatnie słowo w
leczeniu POCHP ? –Wrocław, 13.10.2008.
11. Przypadek współistnienia rozedmy i włóknienia płuc.
Posiedzenie Naukowo-Szkoleniowe Oddziału Wrocławskiego Polskiego
Towarzystwa Chorób Płuc. Wrocław 27.05.2008.
12. Ekspresja produktu genu NM-23 w niedrobnokomórkowym raku płuca.
VI Międzynarodowa Konferencja Torakochirurgiczna Wrocław-Lwów
27-28.09.2007.

13. Rehabilitacja układu oddechowego.

Posiedzenie Naukowo-Szkoleniowe Polskiego Towarzystwa
Ftizio-pneumologicznego – Oddział Wrocławski 26.01.2006.

14. Epidemiologia raka płuca.

Kurs Rak Płuca Wrocław 15-17.03.2004.

b) omówienie głównych kierunków badawczych nie wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego

Po uzyskaniu dyplomu lekarza na Akademii Medycznej we Wrocławiu i po odbyciu stażu podyplomowego w Dolnośląskim Centrum Chorób Płuc rozpoczęłam pracę w Klinice Pulmonologii i Nowotworów Płuc, kierowanej przez Prof. dr hab. Renatę Jankowską. Początkowo pracowałam w formie wolontariatu (przez 18 miesięcy), a następnie zostałam zatrudniona na stanowisku nauczyciela akademickiego. Od początku pracy w Klinice Pulmonologii i Nowotworów Płuc koncentrowałam się głównie na trzech zagadnieniach: na raku płuca, zespole bezdechu śródseńskiego i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. Uczestniczyłam także w opisanu kilku rzadkich schorzeń pulmonologicznych. Zawsze starałam się patrzeć na te problemy w sposób całościowy i dostrzegać ich różne aspekty. Na przestrzeni lat współpracowałam i współpracuję nadal z różnymi Klinikami i Zakładami, co dodatkowo wzbogaciło moje doświadczenie i wiedzę, a także dało nowe spojrzenie na badane problemy.

Rak płuca

W czasie mojej pracy analizowałam różne problemy związane z rakiem płuca. Należy on do jednych z najczęstszych nowotworów złośliwych na świecie, zarówno u mężczyzn jak i kobiet. Stanowi główną przyczynę zgonów z powodu chorób nowotworowych u obu płci. Pomimo postępu medycyny rokowanie w raku płuca pozostaje nadal niekorzystne. Dlatego też niezwykle istotne jest lepsze zrozumienie mechanizmów karcinogenezy i dzięki temu poszukiwanie czynników, które pomogą w wyłonieniu pacjentów z rakiem płuca szczególnie zagrożonych szybką progresją choroby nowotworowej lub wznową po leczeniu onkologicznym. W wielu pracach, w tym w rozprawie doktorskiej, której promotorem była prof. dr hab. Renata Jankowska, podejmołam problem czynników prognostycznych w raku płuca. Większość prac opierała się na badaniach immunohistochemicznych przeprowadzonych w materiale tkankowym guza (cykliny A, B, E i D1, galektyna, nm-23, cytokeratyna-19), ale w części prac oznaczane były także wybrane markery w surowicy. W wyniku przeprowadzonych badań, udało się wyłonić kilka potencjalnych czynników o znaczeniu prognostycznym i lepiej zrozumieć różnice w biologii różnych podtypów raka płuca.

W badanej grupie 71 chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonym operacyjnie, stwierdzono po analizie 24-miesięcznego przeżycia, że ekspresja cykliny D1 może być niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jedynie u pacjentów w II stadium zaawansowania. („**The prognostic value of cyclin D1 expression in resected non-small-cell lung cancer of stages I-IIIa- preliminary report**” *Adv.Clin.Exp.Med.* 2009, 18(1):25-31; Pkt. IF: 0.094, MNiSW/KBN: 9.000). W kolejnej pracy wykazano wyższą ekspresję cykliny D1 w guzach z ekspresją galektyny-3 (96,55% vs. 61,11%; χ^2 Yatesa 7,53; $p=0,0061$) i różnice w korelacjach pomiędzy tymi dwoma czynnikami w dwóch najczęstszych podtypach histopatologicznych niedrobnokomórkowego raka płuca. W gruczolakoraku obserwowano wyraźną ujemną korelację między cykliną D1 a galektyną-3 ($r_s=-0,829$; $p=0,000132$), natomiast nie wykazano żadnych korelacji w raku płaskonabłonkowym („**Galectin-3 and cyclin D1 expression in non-small cell lung cancer**” *J.Exp. Clin.Cancer Res.* 2011,30,poz.101;Pkt. IF 2,148, MNiSW/KBN: 13.000). Wprawdzie nie wykazano wartości prognostycznej ekspresji cykliny A ani E w leczonym operacyjnie niedrobnokomórkowym raku płuca w stadiach I-IIIa (n=71), ale obserwowano znacząco wyższą ekspresję cykliny A i E w raku płaskonabłonkowym niż w gruczolakoraku (cyklina A: χ^2 Yates’a 4,6; $p=0,032$; cyklina E: χ^2 Yates’a 5,12; $p=0,023$) („**Cyclin A and cyclin E expression in resected non-small cell lung cancer stage I-IIIa**”. *In Vivo* 2009, 23(4): 519-526; Pkt. IF 1.171, MNiSW/KBN 20.000). Zaledwie u 8,5% pacjentów stwierdzono ekspresję cykliny B1 w tkance guza i nie znaleziono jest związku z przebiegiem choroby („**Próba oceny prognostycznego znaczenia ekspresji cykliny B1 u chorych operowanych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca stadia I-IIIa-doniesienie wstępne**” *Pol.Merkur.Lek.* 2010, 28(164):117-121; ; Pkt. MNiSW/KBN 6.000). Poddano także analizie ekspresję cyklin A, B1, D1 i E w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca w stadiach IIIB-IV. Nie wykazano jednak związku pomiędzy ekspresją cyklin a rokowaniem ani różnic w ekspresji cyklin w poszczególnych podtypach histopatologicznych („**Ekspresja cyklin A, B1, D1 i E w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca- stadia IIIB-IV(doniesienie wstępne)**” *Pol.Merkur.Lek.* 2011, 30(178):253-258; Pkt. MNiSW/KBN 6.000). Stwierdzono natomiast, że wyższa ekspresja cytokeratyny19 w tkance guza wiąże się z lepszym rokowaniem w raku niedrobnokomórkowym, a szczególnie w raku płaskonabłonkowym („**Prognostyczne znaczenie stopnia ekspresji cytokeratyny19 w niedrobnokomórkowym raku płuca**” *Pneumonol.Alergol.Pol.* 2007,75(4):317-323;Pkt.MNiSW/KBN:4.000). Wprawdzie nie wykazano związku ekspresji proteiny nm-23 z 2 letnim przeżyciem u operowanych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, ale obserwowano wyższą ekspresję nm-23 u chorych z rakiem płaskonabłonkowym bez zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach („**The nm-23 protein expression in non-small-cell lung cancer**” *Adv.Clin.Exp.Med.* 2008, 17(3):307-312; Pkt.MNiSW/KBN:9.000).

Brałam także udział w badaniach nad ekspresją białek biorących udział w regulacji procesu apoptozy w raku płuca, w których opisano różnice w ich ekspresji w poszczególnych podtypami histopatologicznymi raka płuca. Znacząco wyższa była ekspresja p53 (60% vs. 10%; $p=0,005$) i Bax (58% vs.20%; $p=0,04$) w niedrobnokomórkowym niż drobnokomórkowym raku płuca. Ponadto ekspresja bax była wyższa w gruczolakoraku niż w raku płaskonabłonkowym (88% vs 42%; $p=0,004$). („*Apoptotic markers p53, Bcl-2 and bax in primary lung cancer*”. *In Vivo* 2006, 20(5):599-604; Pkt. IF 1.273, MNiSW/KBN 10.000),

Natomiast w raku płaskonabłonkowym z przerzutami do węzłów chłonnych częściej występowała koekspresja p53 i bcl-2 („*Ekspresja białek p53, bcl-2 i nm-23 w płaskonabłonkowym raku płuca*” *Pneumonol. Alergol.Pol.*2009, 77(2):131-137; Pkt.MNiSW/KBN:6.000).

W kolejnym badaniu obserwowano wyższą ekspresję Bax (83,3% vs. 53,8% ; $p=0,006$) i surwiwiny (73,3% vs. 38,5%; $p=0,019$) w raku gruczolowym niż w płaskonabłonkowym. Ekspresja bcl-2 była wykrywana częściej u pacjentów z gruczolakorakiem bez zajęcia węzłów chłonnych niż u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych ($p=0,046$)(„*Comparative expression of apoptotic markers in lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma*”*Adv.Exp.Med.Biol.*2015 Vol.873: Neuroscience and respiration. Vol.16: Ventilatory disorders; 101-107,Pkt.:IF1.953, MNiSW/KBN:25.000).

W kręgu moich zainteresowań znalazły się problemy związane z zespołem wyniszczenia nowotworowego w raku płuca. Jestem współautorem pracy przeglądowej na ten temat („*Występowanie oraz patogeneza zespołu jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego w raku płuca*” *Pneumonol.Alergol.Pol.*2008,76(5):360-365;Pkt.MNiSW/KBN:6.000) oraz kilku prac oryginalnych. Wprawdzie wykazano wyższe stężenie VEGF(*ang vascular vascular endothelial growth factor*) u chorych z rakiem płuca niż w grupie kontrolnej, ale nie znaleziono zależności pomiędzy VEGF a wyniszczeniem („*VEGF w zespole jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego u chorych na raka płuca*” *Pneumonol.Alergol.Pol.*2006,74(2):186-190;Pkt.MNiSW/KBN:4.000). W kolejnej pracy analizie poddano zależności między VEGF i TGF- β (*ang. transforming growth factor*).Nie stwierdzono żadnych korelacji między VEGF i TGF- β u chorych z zespołem wyniszczenia nowotworowego ($p=0,67$), jednakże obserwowano dodatnie korelacje pomiędzy nimi zarówno w grupie kontrolnej ($p=0,035$) jak u chorych z rakiem płuca, ale bez wyniszczenia ($p=0,006$).Może to sugerować, że TGF- β odgrywa mniejszą rolę w regulacji poziomu VEGF w zespole wyniszczenia, a co za tym idzie kontrola poziomu VEGF jest bardziej złożona w tym zespole („*Analiza stężeń TGF-beta i VEGF w surowicy u chorych z wyniszczeniem nowotworowym w przebiegu raka płuca*” *Wiad.Lek.* 2007, 60(7-8):335-340; Pkt.MNiSW/KBN:5.000). Badano także stężenie leptyny w zespole wyniszczenia („*Stężenie leptyny w surowicy krwi wyniszczonych i niewyniszczonych chorych na raka płuca*” *Pneumonol.Alergol.Pol.*2009,77(6):500-506;Pkt.MNiSW/KBN:6.000)

Od kilku lat współpracuję także z Katedrą i Zakładem Bromatologii i Dietetyki Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego przy prowadzeniu prac nad żywieniem pacjentów z rakiem płuca, co zaowocowało wieloma publikacjami pełnotekstowymi i doniesieniami zjazdowymi. Oceniono między innymi zmiany w spożyciu warzyw i owoców przez chorych leczonych z powodu raka płuca (**„Ocena zmian w spożyciu warzyw i owoców przez chorych leczonych z powodu raka płuca” Bromatol.Chem. Toksykol. 2011, 44(3):446-452, MNiSW/KBN:6.000**). Wykazano, że stan odżywienia pacjentów z rakiem płuca był znacząco gorszy niż grupy kontrolnej, co potwierdzono za pomocą ankiety MNA i pomiaru obwodu ramienia (**„Ocena statusu socjodemograficznego i stanu odżywienia chorych z rakiem płuca” Rocz PZH 2011, 62(4) 433- 438**). Opisano kilka niekorzystnych zwyczajów żywieniowych, które razem z paleniem papierosów mogłyby przyczynić się do rozwoju raka płuca. Dieta pacjentów z rakiem płuca zawierała nie wystarczającą ilość miedzi i cynku, a spożycie tłuszczu i nasyconych kwasów tłuszczowych było za wysokie (**„Assesment of dietetary intake and sociodemographic status of patients with lung cancer” Wspolcz.Onkol. 2011,15 (2): 118-123, IF 0.107, MNiSW KBN 13.000**). Stwierdzono nadmierną podaż witamin A i E w całodziennych racjach pokarmowych, a niższą zawartość witamin z grupy B. Ponadto obserwowano niedostateczną zawartość potasu, cynku, żelaza i magnezu (**„Ocena sposobu żywienia pacjentów z nowotworami płuc. Cz.2:Zawartość witamin i składników mineralnych w całodzienniej racji pokarmowej” Bromatol.Chem.Toksykol.2009,42(2):123-130;Pkt.MNiSW/KBN:6.000**).

Jestem także współautorem pracy poglądowej na temat epidemiologii raka płuca (**„Epidemiologia raka płuca” Pneumonol.Alergol.Pol. 2007, 75(1):76-80;Pkt. MNiSW/KBN:4.000**), a także opisów przypadków pacjentów leczonych nowymi lekami wprowadzanymi do terapii raka płuca (**„Leczenie gefitynibem chorej na zaawansowanego gruczolakoraka płuca” Onkol.Prakt.Klin.2013, 9(supl.C):C12-C15; Pkt. MNiSW/KBN:6.000**), (**„Terapia celowana erlotynibem u chorej z zaawansowanym gruczolakorakiem płuca” Onkol.Prakt.Klin.2014,10(supl.G): G61- G66; Pkt. MNiSW/KBN:6.000**).

Ostatnio rozpoczęłam współpracę z Laboratorium Immunogenetyki Klinicznej i Farmakogenetyki Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN nad badaniami polimorfizmów genów w raku płuca i ich związku z przebiegiem choroby w ramach działalności statutowej, której jestem kierownikiem (ST-935: „Ocena polimorfizmów wybranych genów w raku niedrobnokomórkowym płuca i ich związku z przebiegiem choroby”). Dotychczasowe wyniki badań zostały przedstawione w formie kilku doniesień zjazdowych, w tym na zjazdach międzynarodowych.

Zespół obturacyjnego bezdechu śródsewnego

Od początku pracy w Klinice Pulmonologii i Nowotworów Płuc interesowałam się różnymi aspektami zespołu bezdechu śródsewnego. Oprócz prac ujętych w monotematycznym cyklu, temat ten poruszałam w wielu innych publikacjach

pełnotekstowych i doniesieniach zjazdowych, których jestem współautorem. Wykazano zaburzenia dobowego rytmu ciśnienia tętniczego krwi u chorych z OBŚ, które mogą zwiększać ryzyko schorzeń sercowo-naczyniowych („**Zmiany ciśnienia tętniczego krwi w zależności od stanu snu i czuwania u chorych z zespołem obturacyjnego bezdechu śródseennego**” *Adv.Clin.Exp.Med.*2004, 13(5A):43-48, MSWiSW/KBN 5.000). Byłam współautorem pracy poglądowej o związku chrapania z udarem mózgu(**”Czy chrapanie jest czynnikiem ryzyka udaru mózgu? Udar Mózgu 2000, T.2 nr 1:35-37 MNiSW/KBN:2.000**). Uczestniczyłam także w ocenie różnych sposobów leczenia zespołu bezdechu śródseennego w tym z zastosowaniem aparatu wewnątrzstunego oraz metodą ciągłego lub dwufazowego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP i BiPAP).

We współpracy z Zakładem Żywienia Człowieka Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu uczestniczyłam w badaniach nad odżywianiem osób z zespołem bezdechu („**Dietary patterns in overweight and obese subjects with obstructive sleep apnea**” *Adv.Clin.Exp.Med.*2010, 19(6):709-719; *Pkt. IF 0.103, MNiSW/KBN 13.000*), („**Evaluation of vitamin and mineral intake in the daily food rations of overweight and obese patients diagnosed with obstructive sleep apnea**” *Adv.Clin.Exp.Med.*2010, 19(5):607-617; *Pkt. IF 0.103, MNiSW/KBN 13.000*). Uczestniczyłam w kilku badaniach nad zespołem nakładania zespołu bezdechu śródseennego i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Zwrócono uwagę na problem hipowentylacji pęcherzykowej, która występuje u większości otyłych chorych z OBŚ i współistniejącą obturacyjną chorobą płuc w stadium umiarkowanym(60,5%) i ciężkim (85%)(„**Współistnienie zespołu obturacyjnego bezdechu śródseennego i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc**” *Pneumonol.Alergol.Pol.* 2011, 79(2):99-108; *Pkt. MNiSW/KBN 6.000*). W kolejnej pracy wykazano szereg różnic pomiędzy pacjentami z zespołem nakładania a chorymi z zespołem bezdechu śródseennego. Badanie składu ciała ujawniło niższy kąt fazowy (5.63 vs 4.79 p<0,001) i niższy odsetek masy mięśniowej MM% (41.21% vs 38.59%; p=0,005) u pacjentów z zespołem nakładania, natomiast wyższe BMI i odsetek masy tłuszczowej (46.21% vs 35.44%, p=0.041). Poza tym pacjenci z zespołem nakładania mieli niższą średnią saturację i saturację minimalną, pomimo, iż nie obserwowano różnic w ciężkości zespołu bezdechu pomiędzy grupami. („**Differences between overlap syndrome and severe sleep apnea syndrome in BIA/BIVA, adiponectin serum levels and in pro-atherogenic indices**” *Paripex-IndianJ.Res* 2014, 3(4): 175-179). Oceniano także wyniki leczenia zaburzeń oddechowych podczas snu metodą ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych u chorych z zespołem obturacyjnego bezdechu śródseennego ze współistniejącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Wykazano, że u części chorych leczenie to nie jest wystarczająco skuteczne, szczególnie u chorych z hipowentylacją pęcherzykową („**Wyniki leczenia zaburzeń oddechowych podczas snu metodą ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych u chorych z zespołem obturacyjnego bezdechu śródseennego ze współistniejącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc**” *Adv.Clin.Exp.Med.*2005, 14, 2B:43-49).

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Uczestniczyłam w dwóch dużych projektach badawczych poświęconych przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc.

Byłam badaczem i koordynatorem na Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu projektu pt. „Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), choroba ogólnoustrojowa- największe zagrożenie XXI wieku, realizowanego we współpracy z kilkoma Klinikami Pulmonologicznymi w Polsce. W ramach tego projektu badano między innymi w markery apoptozy (sFasL, p53, bcl-2), nie stwierdzono jednak różnic w ich stężeniach w POChP i w grupie kontrolnej ani nie wykazano korelacji między nimi a parametrami stosowanymi w ocenie POChP jak FEV1, RV(objętość zalegająca) czy BODE (**„Serum levels of apoptosis-related markers (sFasL, TNF α , p53 and bcl-2) in COPD patients” *Pneumonol.Alergol.Pol.* 2016, 84(1):11-15, MNiSW/KBN: 13.000).**

Brałam także udział w międzynarodowym projekcie poświęconym zaostrzeniom w przebiegu POChP (European COPD Audit), przeprowadzonym w latach 2010-2011 i obejmującym łącznie 384 szpitali w 13 krajach europejskich (**„The effect of incidental consolidation on management and outcomes in COPD exacerbations: data from the European COPD audit” *PLoS One* 2015,10(7):0134004, IF:3.057- praca kontrybutorska).**

Jestem współautorem pracy poglądowej na temat roli metaloproteinaz w patogenezie obturacyjnej choroby płuc (**„The role of metalloproteinases in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease *Adv.Clin.Exp.Med.* 2009,18(3):303-309;Pkt. IF:0.094, MNiSW/KBN:9.000)** oraz pracy oryginalnej, w której opisano znamienne wyższe stężenie metaloproteinazy-9 (MMP-9) u pacjentów z POChP w porównaniu do grupy kontrolnej (194,8 \pm 129,1 ng/ml vs. 11,7 \pm 2,1 ng/ml; p<0.001) oraz dodatnią korelację pomiędzy stężeniem MMP-9 i CRP w POChP (**„Stężenie metaloproteinazy-9 oraz tkankowego inhibitora metaloproteinaz-1 w surowicy chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc” *Pol.Merkur.Lek.*2011, 31(185):270-273; Pkt. MNiSW/KBN:6.000).**

Rzadkie schorzenia pulmonologiczne

Wśród przedstawionych publikacji znalazło się kilka opisów rzadkich schorzeń pulmonologicznych, w tym między innymi przypadek proteinozy płucnej, leczonej płukaniem całych płuc (**„Proteinoza pęcherzyków płucnych po zawodowej ekspozycji na pył bawełniany i lniany, skutecznie leczona płukaniem całych płuc”. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2004,T.72nr 5-6:s.217-220;Pkt.MNiSW/KBN: 4.000), guzkowej postaci amyloidozy płuc (**„Przypadek samoistnej guzkowej postaci amyloidozy płuc ze złogami amyloidu z łańcuchów lekkich kappa” *Pol.Merkur.Lek.* 2008,25(150):516-518; Pkt. MNiSW/KBN:6.000), semiinwazyjnej aspergilozy płucnej u pacjentki z sarkoidozą (**„Przypadek semiinwazyjnej******

aspergilozy płucnej i kandydozy oskrzeli u pacjentki z sarkoidozą” Mikol.Lek 2010,17(4):244-247; Pkt. MNiSW/KBN:6.000), a także pierwszy w piśmiennictwie polskojęzycznym opis współistnienia włóknienia i rozedmy płuc („Współistnienie włóknienia i rozedmy płuc- opis przypadku i przegląd literatury”Pneumonol.Alergol.Pol. 2009,77(2):205-210; Pkt. MNiSW/KBN:6.000).

Inne

Ponadto jestem współautorem kilku prac poglądowych o zróżnicowanej tematyce, od gruźlicy po przeszczepieniu nerek, poprzez najczęstsze zakażenia przeszczepionych płuc do terapii bromkiem tiotropium w POChP i astmie („**Gruźlica po przeszczepieniu nerki” Pneumonol.Alergol.Pol.2009, 77(1):61-65;Pkt.MNiSW/KBN: 6.000), („Najczęstsze zakażenia przeszczepionych płuc” Pneumonol.Alergol.Pol.2009,77(4):400-406;Pkt.MNiSW/KBN:6.000), („Zastosowanie przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej bromku tiotropium w leczeniu chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc lub astmę” Świat Med. Farm. 2016, 7:38-41).**

c) kierowanie i udział w projektach badawczych

Badacz i koordynator na Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu w projekcie pt. „Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), choroba ogólnoustrojowa- największe zagrożenie XXI wieku”, finansowanym przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju w ramach umowy numer R13 0034 06/2009 (2009-2012). Umowa nr U-2154 z Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu.

Kierowanie 5 projektami własnymi uczelni:

Działalność statutowa Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu ST nr 935

(01.01.2015-planowane zakończenie 31.12.2017)

Monika Kosacka, Tomasz Dyla, Anna Korzeniewska- we współpracy z Laboratorium Immunogenetyki Klinicznej i Farmakogenetyki Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN (Monika Chaszczewska-Markowska)
„Ocena polimorfizmów wybranych genów w raku niedrobnokomórkowym płuca i ich związku z przebiegiem choroby”.

Działalność statutowa Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu ST nr 615

(01.01.2011-31.12.2013)

Monika Kosacka, Aneta Kowal, Marcin Gołdecki, Paweł Piesiak.

„Zespół bezdechu śródsewnego jako choroba zapalna. Ocena wybranych czynników prozapalnych i powikłań sercowo-naczyniowych w OBS oraz wpływu leczenia

aparatem utrzymującym stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (CPAP) na nasilenie procesu zapalnego”.

Działalność statutowa Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu ST nr 252

(01.01.2008-31.12.2010)

Monika Kosacka, Renata Jankowska, Anna Korzeniewska

„Badanie składu ciała u osób otyłych z zespołem bezdechu oraz wyniszczonych z nowotworem płuc. Badanie wskaźników wyniszczenia”.

Grant Akademii Medycznej we Wrocławiu nr 1470

(01.01.2006- 31.12.2008)

Monika Kosacka, Renata Jankowska

„Porównanie i ocena wybranych czynników prognostycznych w raku płuca”

Grant Akademii Medycznej we Wrocławiu nr 378

(01.01.2002 - 31.12.2004)

Monika Kosacka , Renata Jankowska:

„Znaczenie prognostyczne CYFRY 21-1 w surowicy krwi oraz ekspresji produktu genu nm23 i fragmentu cytokeratyny 19, oznaczanych w skrawkach histologicznych niedrobnokomórkowego raka płuca. Dwuletnia obserwacja”.

Członek zespołu badawczego w 5 projektach własnych uczelni:

Działalność statutowa Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu ST nr 832

(01.01.2014-31.12.2016)

Tomasz Dyła, Paweł Piesiak, **Monika Kosacka**, Anna Korzeniewska, Aneta Kowal

„Oznaczanie materiału genetycznego *Mycobacterium tuberculosis* w węzłach chłonnych śródpiersia i wnęk drogą biopsji cieńkoigłowej przezoskrzelowej pod kontrolą EBUS u chorych kwalifikowanych do leczenia inhibitorami TNF-alfa i u chorych kwalifikowanych do leczenia immunosupresyjnego”.

Działalność statutowa Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu ST nr 831

(01.01.2014-31.12.2016)

Bożena Weryńska, Marcin Gołdecki, Tomasz Dyła, Anna Korzeniewska, **Monika Kosacka**, Aneta Kowal, Irena Porębska

„Badania nad przydatnością wielokierunkowej oceny chorych na raka płuca w starszym wieku lub gorszym stopniu sprawności celem poprawy procesu kwalifikacji do chemioterapii paliatywnej”.

Grant Akademii Medycznej we Wrocławiu nr 1469

(01.01.2006- 31.12.2007)

Anna Brzecka, Maria Ejma, Marta Misiuk–Hojło, **Monika Kosacka**, Bożena Weryńska: „Wpływ hipoksji nocnej na stan czynnościowy drogi wzrokowej u chorych z zespołem obturacyjnego bezdechu śródsewnego”.

Grant Akademii Medycznej we Wrocławiu nr 563

(01.01.2003 - 31.12.2005)

Bożena Weryńska, Renata Jankowska, Marcin Gołcki, **Monika Kosacka**: „Biochemiczne wykładniki zespołu jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego (cancer anorexia – cachexia syndrome) w raku płuca”.

Grant Akademii Medycznej we Wrocławiu nr 1073.

(01.01.2004-31.12.2005)

Irena Porębska, Renata Jankowska, **Monika Kosacka**, Ewa Wyrodek „Porównawcza analiza parametrów molekularnych procesu apoptozy w rakach niedrobnokomórkowych, stanach przednowotworowych oraz prawidłowej śluzówce oskrzeli”.

Badacz w międzynarodowym projekcie „European COPD Audit”- badanie przeprowadzono w latach 2010-2011 w 384 szpitalach w 13 krajach europejskich.

Współbadacz w kilku międzynarodowych badaniach klinicznych nad oceną skuteczności i bezpieczeństwa nowych leków stosowanych w terapii POCHP, raka płuca i astmy, w tym między innymi w badaniu SUMMIT i POET.

d) działalność dydaktyczna, organizacyjna i w zakresie popularyzacji nauki

Szkolenie przeddyplomowe

- od 2015 roku zostałam zatwierdzona przez Radę Wydziału Lekarskiego na osobę odpowiedzialną za nauczanie przedmiotu ftyzjatria dla studentów polskich i anglojęzycznych III i V roku Wydziału Lekarskiego

- od 2015 roku pełnię funkcję adiunkta dydaktycznego w Klinice Pulmonologii i Nowotworów Płuc, w ramach moich obowiązków organizuję pracę dydaktyczną i dbam o wysoki poziom nauczania

- od początku pracy w Klinice Pulmonologii i Nowotworów Płuc prowadzę zajęcia dydaktyczne (ćwiczenia, seminaria) z przedmiotów choroby płuc w ramach interny i ftyzjatria dla studentów polskich i anglojęzycznych (English Division, Erasmus) na III, IV, V i VI roku Wydziału Lekarskiego
- w latach ubiegłych prowadziłam także ćwiczenia z rehabilitacji pulmonologicznej i wykłady na temat zespołu bezdechu śródseennego w ramach zajęć fakultatywnych.

Szkolenie podyplomowe

- biorę udział w szkoleniu podyplomowym lekarzy prowadząc wykłady w ramach kursów specjalizacyjnych z listy CMKP do pulmonologii- „Rak płuca” i kursów doskonalących na temat zespołu bezdechu śródseennego.
- byłam kierownikiem specjalizacji w zakresie chorób płuc dwóch lekarzy, w pierwszym przypadku zakończonej uzyskaniem tytułu specjalisty w 2016 roku (nr dyplomu 0739/2016. 2/5) , w drugim jest w trakcie rozpoczęcia
- byłam opiekunem stażu cząstkowego z chorób płuc wielu lekarzy w trakcie specjalizacji z chorób wewnętrznych i medycyny rodzinnej
- byłam opiekunem stażu z chorób wewnętrznych w trakcie wakacyjnych praktyk studenckich

Działalność popularyzująca naukę

- byłam współautorem wykładu wygłoszonego w ramach Festiwalu Nauki w 2008.

Inne

W latach 2000-2013 byłam osobą odpowiedzialną na Oddziale Klinicznym VIA za nadzór nad środkami odurzającymi

e) współpraca naukowa

- z Kliniką Angiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nad badaniem nadciśnienie tętniczego w zespole bezdechu śródseennego
- Z Kliniką Okulistyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nad badaniem wpływu hipoksji na stan czynnościowy drogi wzrokowej na stan czynnościowy drogi wzrokowej u chorych z OBŚ

- z Katedrą Patomorfologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu przy badaniach immunohistochemicznych w raku płuca
- Laboratorium Immunogenetyki Klinicznej i Farmakogenetyki Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN nad oceną polimorfizmów wybranych genów w raku niedrobnokomórkowym płuca i ich związku z przebiegiem choroby
- z Klinikami Pulmonologicznymi w Polsce (w tym głównie z Kliniką Chorób Wewnętrznych Pneumonologii i Alergologii WUM) nad badaniami związanymi z POCHP
- z wieloma badaczami z różnych krajów w ramach międzynarodowego programu badania zaostrzeń POCHP (European COPD Audit)
- z Katedrą i Zakładem Bromatologii i Dietetyki Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego przy badaniach nad żywieniem pacjentów z rakiem płuca,
- z Zakładem Żywienia Człowieka Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu przy badaniach nad żywieniem pacjentów z zespołem bezdechu

f) recenzje

Recenzje prac w czasopiśmie polskich i zagranicznych z listy filadelfijskiej:

PLos One IF 4,411

Oncotarget IF 5,008

Polish archives of Internal Medicine IF 2,309

g) członkostwo w towarzystwach naukowych

Polskie Towarzystwo Chorób Płuc, Oddział Dolnośląski

Towarzystwo Internistów Polskich w latach 2001-2003

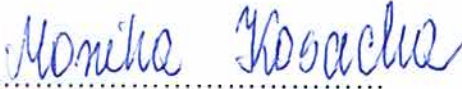
h) certyfikaty

1. Certyfikat Dobrej Praktyki w Badaniach Klinicznych (01.06.2010)
2. Certyfikat ukończenia szkolenia: „Dokumentacja medyczna w placówkach służby zdrowia”- 21.01.2013
3. Certyfikat ukończenia szkolenia z zasad prawidłowego wykonania i interpretacji badania spirometrycznego, zgodnie z zasadami Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego (06.10.2004).

4. Certyfikat uczestnictwa i zaliczenia kursu Forum analgeticum (15.06.2004)
5. Certyfikat uczestnictwa w Kursie „Online English for Medical Purpose” (czas trwania 75 godzin) (08.07.2010)

i) nagrody

1. Nagroda indywidualna I stopnia Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu za cykl publikacji dotyczących patogenezy powikłań naczyniowych w zespole obturacyjnego bezdechu śródsewnego-2016 (wstępnie zatwierdzona)
2. Nagroda zespołowa Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej za cykl prac dotyczących problemu leczenia przewlekłej niewydolności oddechowej metodą nieinwazyjnej wentylacji płuc oraz gospodarki lipidowej u osób otyłych z zespołem bezdechu w czasie snu -2014.
3. Nagroda zespołowa Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej za cykl prac dotyczących zaburzeń odżywiania i wpływu czynników behawioralnych, statusu socjoekonomicznego na dietę i zwyczaje żywieniowe u pacjentów z obturacyjnym bezdechem w czasie snu (OBS) lub z rakiem płuca -2012.
4. Nagroda zespołowa Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej za cykl publikacji dotyczących czynników rokowniczych-markerów biologicznych i stanu ogólnego w raku płuca- 2010.
5. Podziękowania od Dyrektora Dolnośląskiego Centrum Chorób Płuc we Wrocławiu za ogromne zaangażowanie i rzetelną codzienną pracę- 2011.


.....

Dr n. med. Monika Kosacka