Poznań, 22 października 2020 r.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Piorunek
Katedra i Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Recenzja
rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Karoliny Górki
pt. Ocena przebudowy dróg oddechowych u chorych z nakładaniem astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Promotor: dr hab. n. med. Jerzy Soja, prof. UJ
Uniwersytet Jagielloński w Krakowie
Collegium Medicum

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) i astma oskrzelowa należą do najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Stanowią istotny problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny. Choroby nierzadko przebiegają z zaostrzeniami, wymagającymi modyfikacji leczenia i hospitalizacji, które istotnie pogarszają jakość życia i rokowanie chorych. Dane szacunkowe wskazują, że świecie na POChP choruje ponad 380 mln ludzi a na astmę ponad 300 mln. Część chorych wykazuje utrwaloną obturację oskrzeli oraz cechy zarówno astmy jak i POChP a współistnienie obydwu jednostek chorobowych określone zostało mianem nakładania astmy i POChP (ang. ACO). Dotychczas nie opracowano uniwersalnych zwalidowanych kryteriów rozpoznania ACO, co w znacznym stopniu utrudnia prowadzenie wieloośrodkowych badań i stanowi nowe, ważne wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Obserwacje pacjentów z ACO wskazują na większe nasilenie objawów i częstsze występowanie zaostrzeń o ciężkim przebiegu oraz gorszą jakość życia w porównaniu do chorych na astmę lub POChP. Udowodniono,

że w patogenezie astmy i POChP zasadnicze znaczenie odgrywa przewlekłe zapalenie i przebudowa oskrzeli (remodeling) powodujące rozwój zaburzeń czynnościowych układu oddechowego. Znaczenie remodelingu w patogenezie ACO nie zostało dotychczas dobrze poznane.

W przedłożonej do recenzji pracy doktorskiej lek. Karolina Górka podjęła się oceny przebudowy dróg oddechowych u chorych z ACO przy zastosowaniu ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej (ang. EBUS). Metoda ma duże znaczenie praktyczne, może stanowić alternatywę dla tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości i być uwzględniana przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

Formalna ocena rozprawy

Rozprawa doktorska ma postać manuskryptu liczącego 85 stron. Składa się z typowych rozdziałów. Zamieszczony na początku pracy spis treści oraz wykaz skrótów opracowane zostały w sposób przejrzysty i stanowią ułatwienie podczas czytania. Rozprawa zawiera 22 starannie wykonane i opisane tabele oraz 8 rycin i 136 pozycji piśmiennictwa zamieszczonego w tekście i ułożonego w kolejności cytowania na końcu pracy a także streszczenia napisane po polsku i po angielsku. Praca została napisana bardzo starannie, poprawnym językiem, z zachowaniem właściwych proporcji pomiędzy objętością zamieszczonych rozdziałów.

W obszernym **wprowadzeniu** liczącym 13 stron Doktorantka przedstawiła w zwięzły sposób epidemiologię i charakterystykę astmy oraz POChP i ewaluowanie nazewnictwa dla nakładania obydwu chorób, aż do sformułowania aktualnie obowiązującej definicji ACO. W sposób bardzo interesujący i szczegółowy zostały przedstawione kryteria rozpoznania ACO opracowane na podstawie wytycznych towarzystw naukowych i ekspertów z całego świata oraz znaczenie remodelingu w patogenezie astmy, POChP i ACO.

Założenia i cele pracy zostały sformułowane poprawnie. Cele szczegółowe stanowią rozwinięcie celu głównego w zakresie metod oceny zmian strukturalnych oskrzeli oraz uzupełnione o zagadnienia dotyczące wybranych parametrów spirometrycznych i pletyzmograficznych oraz występowania eozynofilów we krwi obwodowej i w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych.

W rozdziale **materiał i metody** zamieszczony został plan badania, szczegółowa charakterystyka grupy badanej, kryteria włączenia i wykluczenia z badania oraz przejrzyście opisana metodyka wykonania badań laboratoryjnych, czynnościowych i endoskopowych z oceną ściany oskrzeli przy użyciu EBUS oraz badaniem cytologicznym popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych i histopatologicznym wycinków błony śluzowej oskrzeli. Metody statystyczne służące analizie i porównaniu zmiennych ilościowych i jakościowych zostały dobrane w sposób właściwy. Projekt badawczy uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie i został zrealizowany zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej.

W podrozdziale dotyczącym badań czynnościowych układu oddechowego Doktorantka nie zamieściła informacji o zastosowanych w pracy wartościach należnych, do których odnosiła wyniki pomiarów parametrów spirometrycznych. Aktualnie rekomendowanymi są wartości należne GLI z 2012 roku. Pewne ograniczenie stanowi nieduża liczebność badanych grup, w tym chorych z ACO której przyczynę- konieczność wykonania badania inwazyjnego jakim jest bronchoskopia, skomentowała sama Doktorantka w podrozdziale omawiającym ograniczenia badania. Odnoszenie wyników oceny przebudowy oskrzeli do szerszej populacji chorych z ACO wymagałoby kontynuowania podjętych badań.

Wyniki pracy zostały przedstawione na 20 starannie wykonanych i opisanych tabelach i 6 rycinach. Szczególnie ważne są wyniki badań oceny remodelingu za pomocą EBUS przedstawione w tabeli 16 oraz na rycinach 6 i 7, które stanowią istotę omawianego przez Doktorantkę zagadnienia. Należy zaznaczyć, że wyniki badań dotyczące przebudowy oskrzeli w grupie chorych z ACO w oparciu o obrazowanie metodą EBUS nie były dotychczas prezentowane.

Szczegółowe **omówienie uzyskanych wyników i** wnikliwa **dyskusja** mają dużą wartość poznawczą. Każde zagadnienie ujęte w pracy i stanowiące przedmiot badań zostało przedstawione przez lek. Karolinę Górkę w konfrontacji z aktualną wiedzą zawartą w licznych zacytowanych publikacjach. Doktorantka sprawnie interpretuje uzyskane wyniki, szczegółowo analizuje ich rozbieżności i podobieństwa w odniesieniu do wyników otrzymanych przez innych badaczy zajmujących się tymi zagadnieniami. Koncepcja i zastosowanie w praktyce klinicznej nowej metody

diagnostycznej w ocenie remodelingu u chorych z ACO zasługuje na uznanie. Doktorantka wykazała wyraźne różnice w przebudowie ściany oskrzeli u chorych z ACO w porównaniu do chorych na astmę i POChP. Wskazała że obrazowanie metodą EBUS może być przydatne w różnicowaniu tych chorób.

Wnioski odpowiadają na postawione założenia i cele pracy, jednak ich liczba jest zbyt duża. W mojej ocenie właściwe byłoby połączenie w jeden, wniosków 5 i 6 dotyczących stopnia obturacji oskrzeli, całkowitej pojemności płuc i objętości zalegającej, który odpowiadałby na postawiony 3 cel szczegółowy. Podobnie zasadne wydaje się połącznie wniosku 7 i 8 dotyczącego odsetka eozynofilów w BALF oraz bezwzględnej liczby i odsetka eozynofilów we krwi obwodowej w jeden wniosek odpowiadający na sformułowany 5 cel szczegółowy rozprawy.

Piśmiennictwo obejmuje 136 pozycji, z których większość pochodzi z ostatnich 10 lat. Publikacje naukowe zostały zacytowane w sposób właściwy a informacje w nich zawarte wykorzystane we wstępie pracy, metodach badawczych i dyskusji.

Podsumowując, przedłożona do recenzji rozprawa doktorska napisana w sposób poprawny i rzeczowy, zawiera treści o dużym znaczeniu naukowym i praktycznym oraz potwierdza bardzo dobre przygotowanie lek. Karoliny Górki do pracy badawczej. Przedstawiona przez Doktorantkę metoda obrazowania przebudowy oskrzeli u chorych z ACO i uzyskane wyniki mają charakter nowatorski i stanowią istotny wkład w rozwój diagnostyki pulmonologicznej.

Dysertacja doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) i dlatego i wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego - Collegium Medicum w Krakowie o dopuszczenie lek. Karoliny Górki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnioskuję także o wyróżnienie rozprawy z uwagi na jej wysoką wartość merytoryczną i nowatorski charakter.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Piorunek

T. Piorunek