UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

III KATEDRA PEDIATRII

KLINIKA PNEUMONOLOGII, ALERGOLOGII DZIECIĘCEJ I IMMUNOLOGII KLINICZNEJ

ul. Szpitalna 27/33
60-572 Poznań

tel.: 61 8491313
fax: 61 8480111
e-mail: klinikapad@skp.ump.edu.pl

Dr hab. n. med. Irena Wojsyk-Banaszak
Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej
III Katedra Pediatrii
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 12.10.2020

Recenzja Rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

Lekarza medycyny Beaty Kusak

pt. „Analiza kliniczna dzieci z wiotkością dróg oddechowych."

Wiotkość dróg oddechowych występuje z częstością 1 na 2500 dzieci i może stanowić wadę izolowaną, jak i współistnieć z innymi wadami wrodzonymi, w tym układu krążenia czy zaburzeniami neurologicznymi. Wadę charakteryzuje heterogenny obrazi kliniczny. Podstawę rozpoznania stanowi badanie bronchofiberoskopowe i wraz ze wzrostem jego dostępności wzrasta częstość rozpoznawania wiotkości dróg oddechowych.

W piśmiennictwie dostępne są opisy grup pacjentów z wiotkością dróg oddechowych brakuje niestety wytycznych postępowania u tych dzieci. W tym kontekście praca doktorska Beaty Kusak stanowi pozycję niezwykle wartościową. Doktorantka nie tylko zidentyfikowała dzieci z wiotkością dróg oddechowych rozpoznaną w dwóch krajowych renomowanych ośrodkach bronchoskopii dziecięcej, ale podjęła się analizy objawów klinicznych ze strony układu oddechowego u tych dzieci w wieku szkolnym oraz oceny czynnościowej metodą spirometrii i oscylometrii impulsowej.

Praca doktorska liczy łącznie z piśmiennictwem i załącznikami 89 stron, z tego 15 stron stanowi „Wstęp", 2 strony „Uzasadnienie oraz założenia i cel pracy" „Metodyka badania – 7

stron, „Wyniki" – 24 strony, „Dyskusja" – 16 stron, „Wnioski" 4 strony, zamieszczono też streszczenie w języku polskim i angielskim, 3 załączniki oraz wykaz stosowanych skrótów i piśmiennictwa liczącego 86 pozycji literaturowych. Została zachowana właściwa proporcja między poszczególnymi częściami rozprawy doktorskiej. Cytowane piśmiennictwo jest dobrze dobrane, aktualne. Podział rozdziałów: „Wstęp", „Wyniki" i „Dyskusja" na podrozdziały czyni opracowanie przejrzystym Na uznanie zasługuje jasny i przejrzysty styl pracy, a zilustrowanie wyników rycinami i tabelami ułatwia zrozumienie tematu. Praca jest napisana starannie, a drobne uchybienia edytorskie nie umniejszają jej wartości.

Rozprawę doktorską rozpoczyna syntetyczny Wstęp, który wprowadza w zagadnienia poruszane w pracy. Doktorantka opisuje patofizjologiczne uwarunkowania choroby oraz jej objawy kliniczne na podstawie kilku opublikowanych analiz retrospektywnych oraz jednej prospektywnej obserwacji 19 pacjentów. Autorka przedstawia dostępne metody diagnostyczne wiotkości dróg oddechowych w tym badania obrazowe, podkreślając, że nie ma „uniwersalnego złotego standardu diagnostycznego". Ta część pokazuje bardzo dobre przygotowanie Doktorantki do prowadzenia badań. W dalszej części Doktorantka opisuje metody badań czynnościowych układu oddechowego: spirometrię, oscylometrię i testy bronchomotoryczne oraz przytacza dostępne, bardzo skąpe dane literaturowe (6 pozycji piśmiennictwa) na temat badań czynnościowych u dzieci z wiotkością dróg oddechowych.

Cel pracy jest rozwinięciem tytułu rozprawy. Autorka przedstawiła cel główny, jakim jest ocena objawów klinicznych oraz wyników badań czynnościowych układu oddechowego u dzieci z wiotkością dróg oddechowych oraz 2 cele szczegółowe. Te ostatnie obejmowały próbę wyznaczenia czynników ryzyka dla utrzymywania się objawów klinicznych oraz nieprawidłowych wyników badań czynnościowych oraz porównanie grupy badanej i grupy kontrolnej (dzieci chore na astmę) pod względem częstości i jakości występowania objawów oddechowych.

Kolejny rozdział stanowi charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej, w tym szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia z badania, opis przebiegu badania oraz stosowanych metod. Integralny element tej części pracy stanowią załączniki: „Kwestionariusz wywiadu", „Kwestionariusz ankiety dotyczącej nasilenia objawów u dzieci powyżej 6 roku życia" i „Ankieta telefoniczna". Na najwyższe uznanie zasługuje wytrwałość doktorantki w rekrutacji grupy badanej oraz poszukiwanie alternatywnych metod pozyskiwania danych przy niechęci/ braku możliwości przybycia Rodziców/opiekunów na dodatkowe wizyty w ośrodku. W tej części znajduje się również adnotacja o zgodzie Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Jagiellońskim na przeprowadzenie badania.

Wyniki przedstawiono w 13 tabelach (4-16) i na 8 rycinach (5-8) w sposób uporządkowany i logiczny. Doktorantka scharakteryzowała badaną grupę dzieci uwzględniając rodzaj wad układu oddechowego (wiotkość tchawicy, oskrzeli, krtani) i stosowane leczenie przeciwzapalne oraz pokazała schemat przebiegu badania realizowanego w dwóch ośrodkach, z uwzględnieniem jego kolejnych etapów.

Doktorantka wykazała, że w porównaniu z dziećmi chorymi na astmę statystycznie istotnie więcej dzieci z wiotkością dróg oddechowych wymagało hospitalizacji z powodu zakażenia dróg oddechowych, chorowało na zapalenia oskrzeli w roku poprzedzającym badanie, prezentowało przewlekły kaszel (trwający ponad 4 tygodnie) w roku poprzedzającym badanie a rodzice tych dzieci podawali liczniejsze wizyty u lekarza podczas jednej infekcji układu oddechowego. Ciekawym spostrzeżeniem jest, że Rodzice dzieci z wiotkością dróg oddechowych mieli trudności z opisaniem charakteru kaszlu występującego u ich dzieci i w większości przypadków nie potrafili go scharakteryzować jednym określeniem. Dzieci z grupy badanej, które odbyły wizytę kontrolną w ośrodku, w porównaniu z dziećmi, których Rodzice zgodzili się tylko odpowiedzieć na pytania ankiety telefonicznej częściej chorowały na zapalenia dolnych dróg oddechowych w roku poprzedzającym badanie.

Niejako „przy okazji" Doktorantka ujawniła upośledzenie tolerancji wysiłku fizycznego u połowy dzieci zarówno z grupy kontrolnej jak i z grupy badanej. W aspekcie dodatniej próby prowokacyjnej wysiłkiem tylko u jednego z tych dzieci wynik ten wydaje się wskazywać na złą kondycję fizyczną i brak wytrenowania, a nie bezpośredni efekt choroby dróg oddechowych. Warto by było też poznać wyniki badań układu sercowo-naczyniowego u dzieci z upośledzoną tolerancją wysiłku fizycznego. U 46% dzieci z wiotkością dróg oddechowych występował kaszel związany z wysiłkiem fizycznym. Niepokojące jest również, że 20-30% dzieci z przewlekłą chorobą układu oddechowego jest eksponowanych w środowisku domowym na dym tytoniowy.

W części poświęconej wynikom badań czynnościowych Doktorantka przedstawiła wyniki badania spirometrii i oscylometrii impulsowej wykonanych w spoczynku jak i po podaniu krótkodziałającego leku rozszerzającego oskrzela i po prowokacji wysiłkiem. Tylko 15 dzieci wykonało poprawnie wszystkie badania. Jedynym parametrem, którego wartość średnia była poniżej dolnej granicy normy było FVC. U 67% dzieci nie stwierdzono zaburzeń wentylacji w badaniu spirometrycznym, u 20% rozpoznano obturację, a u 13% na podstawie wyniku badania spirometrycznego wysunięto podejrzenie restrykcji. Z recenzenckiego obowiązku pozwolę sobie podkreślić, że na podstawie badania spirometrycznego nie możemy rozpoznać restrykcji, a jedynie ją podejrzewać. Restrykcja zdefiniowana jest jako obniżenie całkowitej pojemności płuc (TLC), którą zmierzyć możemy wyłącznie w badaniu bodypletyzmografii całego ciała.

Dodatni wynik próby rozkurczowej w badaniu spirometrycznym stwierdzono u dwojga dzieci z rozpoznaną obturacją. FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wzrosło też o ponad 12% w stosunku do wartości należnej u dwojga dzieci z prawidłowym wynikiem spirometrii podstawowej. U jednego dziecka z dodatnią próbą rozkurczową w badaniu spirometrycznym spełnione zostało również kryterium dodatniej próby rozkurczowej w oscylometrii. Tylko u jednego dziecka stwierdzono dodatni wynik testu prowokacji oskrzeli wysiłkiem w badaniu spirometrycznym, i u żadnego z dzieci, u których badanie to wykonywano z zastosowaniem oscylometrii impulsowej. W tym miejscu chciałam zaznaczyć, że zgodnie z dokumentem GINA 2019, na który powołuje się Autorka pracy próba rozkurczowa u dzieci definiowana jest jako dodatnia, jeżeli FEV_1 wzrasta o ponad 12% wartości należnej, a próba prowokacyjna wysiłkiem definiowana jest jako dodatnia jeżeli FEV_1 obniża się o ponad 12% wartości należnej. Określenie „ponad" nie jest tożsame ze słowem „przynajmniej".

W analizie regresji logistycznej Doktorantka wykazała, że występowanie kaszlu w pierwszym roku życia stanowi czynnik ryzyka dla wystąpienia kaszlu przewlekłego, kaszlu w trakcie wysiłku fizycznego oraz zaburzeń wentylacji typu obturacyjnego w badaniu spirometrycznym. Młodsze dzieci zagrożone też były w większym stopniu wystąpieniem zapalenia płuc w roku poprzedzającym badanie.

Dyskusja przeprowadzona jest w sposób systematyczny wraz z krytyczną oceną wyników własnych i świadczy o bardzo dobrej znajomości zagadnienia i dużej dojrzałości naukowej Autorki. W rozdziale przeanalizowano objawy kliniczne obserwowane w badanej grupie dzieci w odniesieniu do danych z piśmiennictwa. Autorka podkreśliła, że grupa badana była wyselekcjonowana, wykluczono z niej pacjentów z ciężkimi chorobami współistniejącymi, co nie pozwala na uogólnianie wyników na wszystkie dzieci z wiotkością dróg oddechowych. Istotnym elementem Dyskusji jest porównanie historii naturalnej astmy i wiotkości dróg oddechowych. Doktorantka pokazuje, że dzieci chorujące na astmę z czasem, prawdopodobnie pod wpływem wdrożonego leczenia chorują rzadziej. Przeciwnie, częstość zachorowań u dzieci z wiotkością dróg oddechowych zmniejsza się tylko nieznacznie, co w opinii Autorki wynika z braku leczenia przyczynowego oraz braku rekomendacji leczenia wiotkości dróg oddechowych, z czym trudno polemizować. Bardzo ciekawe jest również spostrzeżenie autorki, że skuteczność leczenia infekcji u dzieci z wiotkością dróg oddechowych była większa, jeśli pacjent pozostawał pod opieką jednego lekarza, zaznajomionego ze specyfiką przebiegu zachorowań i odpowiedzi na stosowane leczenie. Doktorantka na podstawie wyników skonstruowanej przez siebie ankiety stwierdza, że objawy ze strony układu oddechowego nie pozwalają na zróżnicowanie astmy i wiotkości dróg oddechowych. Należy też wziąć pod uwagę, że u części dzieci choroby te mogą

współwystępować. Autorka podkreśliła nadrozpoznawalność astmy u dzieci z wiotkością dróg oddechowych, niemniej w grupie przez Nią badanej leki przeciwastmatyczne najczęściej otrzymywały dzieci z obturacją w badaniach czynnościowych.

Sformułowane wnioski są adekwatne do celu pracy i w większości w pełni poparte wynikami. Kontrowersyjny pozostaje wniosek trzeci, w którym autorka podaje liczbę dzieci ze zmianami restrykcyjnymi, których przecież nie mogła rozpoznać na podstawie spirometrii, czy oscylometrii. Duże znaczenie dla codziennej praktyki ma próba sformułowania zaleceń dotyczących postępowania u dzieci z wiotkością dróg oddechowych. Trudno jednak się zgodzić ze stwierdzeniem Doktorantki: „W przypadku prawidłowego wyniku badania czynnościowego płuc, przewlekłe leczenie wziewnymi steroidami lub/i lekami antyleukotrienowymi nie powinno być wdrażane, gdyż nie ma uzasadnienia i nie przynosi korzyści." W idealnej sytuacji klinicznej można rozpoznać astmę u dotychczas nieleczonego dziecka z charakterystycznymi objawami klinicznymi, obturacją i dodatnią próbą rozkurczową. W praktyce najczęściej do lekarza trafiają dzieci, u których leczenie wdrożono na podstawie objawów klinicznych, a badań czynnościowych nie wykonano z powodu braku współpracy. U dziecka już leczonego wyniki badań czynnościowych mogą być prawidłowe i nie oznacza to, że pacjent nie odnosi korzyści z leczenia. Zgodnie z wytycznymi ekspertów (GINA, ERS) można podjąć próbę leczenia dziecka z przewlekłym kaszlem lub innymi objawami klinicznymi charakterystycznymi dla astmy glikokortykosteroidami wziewnymi, a skuteczność leczenia będzie uzasadniała takie postępowanie. Należy jednak dokładnie określić czas próby leczenia (najczęściej 6-8 tygodni) i zakończyć je, jeśli chory nie odnosi z leczenia korzyści.

Z obowiązku recenzenta poniżej załączam drobne uwagi do pracy, które nie wpływają na moją wysoką ocenę:

1. Autorka używa pojęcia „tkanki płucnej" (str14). Tkanka jest pojęciem histologicznym, a właściwym tłumaczeniem angielskiego „lung tissue" jest miąższ płuca, który zbudowany jest z kilku rodzajów tkanek.
2. W rozdziale "Uzasadnienie oraz założenia i cel pracy" autorka używa czasu przyszłego. W pracy już wykonanej bardziej odpowiedni byłby czas teraźniejszy lub przeszły
3. Wyjaśnienia wymaga stwierdzenie: „ próba odpowiedzi na następujące pytania: w jakim zakresie występuje nadreaktywność oskrzeli". Czy Autorka chciała określić odsetek dzieci z nadreaktywnością oskrzeli?
4. W tabeli 3 (str 25) Autorka przedstawia kryteria interpretacji badań czynnościowych układu oddechowego powołując się na dokument GINA. W tym dokumencie nie ma kryteriów rozpoznawania obturacji dla badania oscylometrii impulsowej. Jak wcześniej wspominałam

kryterium dodatniej próby prowokacyjnej wysiłkiem u dzieci wg GINA to obniżenie FEV_1 o ponad 12% wartości należnej, a nie, jak podaje Autorka wartości podstawowej, czy raczej wyjściowej

5. W tabeli 4 (str 30) przedstawiono charakterystykę grupy badanej. Czy żadne z dzieci nie otrzymywało długodziałających beta-2mimetyków?
6. Doktorantka podaje, że „dominującą rolę wśród komórek zapalnych obecnych w drogach oddechowych u astmatyków pełnią eozynofile" (str 58) Jest to prawdą, ale nie u każdego chorego. W fenotypie astmy neutrofilowej, czy skąpokomórkowej nie dominują eozynofile.
7. Doktorantka pisze o „nieznacznie podwyższonym parametrze R5 (108,13 ± 19,44 % wn)" (str 63). Równocześnie na stronie 14 podaje, że za nieprawidłowe uznaje się wyniki R5 >140% wartości należnej. Czyli 130% nie może być podwyższone, nawet nieznacznie, bo mieści się w granicach wartości prawidłowych
8. Załącznik 2 pojawia się w tekście przed załącznikiem 1
9. Pojedyncze literówki: „zgłaszamy" zamiast „zgłaszany" (str 32) „częste" zamiast „częstsze" (str 55); „3-krtonie" zamiast „3-krotnie" (str 57); „płowy" zamiast „połowy" (idem); „podawano" zamiast „poddawano" (str 58)
10. Drobne uchybienia natury językowej: „stale występujących" (str 4) powinno być „przewlekle występujących"; „badanie (...), które dokonuje obrazowania" (str 8) powinno być „badanie służy obrazowaniu", „którzy mieli wykonane badanie" (str 21) powinno być, „u których wykonano badanie"; „kwestionariusz był wypełniony" (str 23) powinno być „kwestionariusz uzupełniano"; „dzieci (...) mają zwiększone ryzyko" (str 53) powinno być „u dzieci występuje wyższe ryzyko"; „niedobór wysokości ciała" (str 57) powinno być „niedobór wzrostu"; „podobieństwa objawów w WDO do objawów w astmie" (str 58) powinno być „podobieństwa objawów WDO do objawów astmy"; „dodatni wynik hodowli bakteriologicznej (...) wynosił 61%" (idem) powinno być „U 61% pacjentów z grupy badanej uzyskano dodatni wynik hodowli bakteriologicznej"
11. Brakuje odniesień do pozycji piśmiennictwa 69,70,77 i 78, które znajdują się w spisie piśmiennictwa. W zapisie notatki bibliograficznej pozycji 55 brakuje informacji o roku publikacji.
12. Ankiety dla Rodziców napisane są bardzo bezpośrednio. Styl taki jest być może znakiem czasu i jest powszechnie stosowany w niektórych ankietach marketingowych, ale dla części Rodziców skracanie dystansu mogło być oznaką braku szacunku, czy próby spoufalania.
13. W Załączniku 1 opis stopnia i rodzaju malacji jest częściowo w języku angielskim. Czy było to celowe zamierzenie Autorki?

Pomimo kilku uwag natury porządkującej, pragnę podkreślić, że nie zmniejszają one wartości merytorycznej zarówno przeprowadzonych badań jak i wnioskowania.

Reasumując mogę stwierdzić, że rozprawa doktorska Lekarz medycyny Beaty Kusak dotyczy ważnego problemu oceny układu oddechowego u dzieci z wiotkością dróg oddechowych. Na szczególną uwagę zasługuje kliniczny potencjał przeprowadzonych badań oraz ich nowatorski charakter. Rozprawa jest opracowaniem bardzo wartościowym i powinna zachęcać do dalszych długotrwałych obserwacji i badań, a jej wyniki warte są upowszechnienia. Koncepcja pracy, jej realizacja, sposób prezentacji, interpretacja wyników zasługują na uznanie. Lekarz medycyny Beata Kusak posiada bez wątpienia wiedzę i umiejętność prowadzenia badań naukowych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz.595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.)".

W związku z powyższym przedkładam Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum wniosek o dopuszczenie Lekarz medycyny Beaty Kusak do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, z uwagi na dużą wartość merytoryczną pracy, wnoszę o jej wyróżnienie.

Dr hab. n. med. Irena Wojsyk-Banaszak