

Marta Maskey-Warzęchowska

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

AUTOREFERAT

Warszawa, 2019

I. DANE PERSONALNE

Imię i nazwisko: **Marta Maskey-Warzęchowska**

Zajmowane stanowisko i adres: adiunkt w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, Polska
tel. +48 22 599 25 62

II. WYKSZTAŁCENIE

- 1997 dyplom lekarza medycyny, nr dyplomu: L 16076/29222/97
1991–1997 studia na I Wydziale Lekarskim, Akademia Medyczna w Warszawie
1987-1991 XV Liceum Ogólnokształcące im. N. Żmichowskiej w Warszawie

Specjalizacje i stopnie naukowe:

- 2011 specjalizacja w dziedzinie chorób płuc, kierownik specjalizacji: dr n. med. Tadeusz Przybyłowski, nr dyplomu: 0739/ 2011.2/18
2006 specjalizacja w dziedzinie chorób wewnętrznych, kierownik specjalizacji: Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan, nr dyplomu: 0705/2006.2/248

Doktorat:

- 2005 stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny, tytuł pracy doktorskiej: „Ocena mięśni oddechowych u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc”, I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, nr dyplomu: 2411/D-2592
Promotor: Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan
Recenzenci: Prof. dr hab. n. med. Dorota Górecka; Prof. dr hab. n. med. Władysław Pierzchała

III. PRZEBIEG PRACY ZAWODOWEJ

- Od 2003 Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny (obecnie na stanowisku adiunkta)
Od 1998 Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny, Warszawa (obecnie na stanowisku starszego asystenta)

- 1998 - 2002 studia doktoranckie w Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- 1997 – 1998 staż podyplomowy w Centralnym Szpitalu Klinicznym Akademii Medycznej w Warszawie

IV. DOROBEK NAUKOWY

Dane bibliometryczne:

Dorobek naukowy (jako pierwszy autor i współautor) na dzień wykonania dołączonej do autoreferatu analizy bibliometrycznej (25.03.2019):

- 46 pełnotekstowych prac oryginalnych, w tym 6 pełnotekstowych prac oryginalnych w suplementach czasopism (42 po doktoracie); z czego 6 jako pierwszy autor i kolejnych 4 jako autor korespondencyjny,
- 12 publikacji poglądowych, wszystkie po doktoracie, z czego 8 jako pierwszy autor,
- 6 opisów przypadków (wszystkie po doktoracie), w tym 3 jako pierwszy autor
- 4 rozdziały książek/podręczników (wszystkie po doktoracie), w tym 3 jako pierwszy autor,
- 35 doniesień zjazdowych (streszczenia prezentowane w formie plakatu i prezentacji ustnej), w tym 23 po doktoracie.

Podstawowy dorobek naukowy				
	PRZED DOKTORATEM		PO DOKTORACIE	
	IF	MNiSW /KBN	IF	MNiSW /KBN
Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe	3,264	26	45,595	612
Opisy przypadków	-	-	6,044	91
Prace poglądowe	-	-	5,039	115
Razem	3,264	26	56,678	818

Dodatkowy dorobek naukowy				
	PRZED DOKTORATEM		PO DOKTORACIE	
	IF	MNiSW /KBN	IF	MNiSW /KBN
Pełnotekstowe prace w suplementach czasopism	-	-	13,820	-
Listy do redakcji czasopism	-	-	10,379	-
Publikacje z udziałem autora w badaniach wielośrodkowych	-	-	-	-
Razem			24,199	-

Sumaryczny Impact Factor wszystkich publikacji: **84,141** (z czego 13,820 z pełnotekstowych prac oryginalnych w suplementach i 10,379 z listów do redakcji czasopism)

Sumaryczna punktacja MNiSW wszystkich publikacji: **844**

Liczba cytowań (wg bazy Web of Science) z dnia 25.03.2019, bez autocytowań: **273**

Indeks Hirscha (wg bazy Web of Science) z dnia 25.03.2019: **10**

V. **WSKAZANE OSIĄGNIĘCIA** wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

A) *Tytuł osiągnięcia naukowego:*

„Związek między wybranymi wskaźnikami zapalenia dróg oddechowych i fenotypem klinicznym astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc”

B) *Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:*

Cykl 6 publikacji: 5 prac oryginalnych, 1 praca poglądowa (publikacja nr 4):

1. **Maskey-Warzęchowska M**, Górka K, Nejman-Gryz P, Paplińska-Goryca M, Grzela T, Krejner A, Grzela K, Krenke R. Matrix metalloproteinase 9 in exhaled breath condensate in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: an observational study. *Pol Arch Intern Med.* 2018;128(7-8):427-433.

IF – 2,658; MNiSW - 30

Wkład: autorka uczestniczyła we wszystkich etapach przygotowywania pracy tj.: opracowaniu pomysłu badania, gromadzeniu danych, analizie statystycznej, przygotowywaniu pierwotnej i ostatecznej wersji manuskryptu. Szacowany udział procentowy – 60%.

2. **Maskey-Warzęchowska M**, Nejman-Gryz P, Osinka K, Lis P, Malesa K, Górka K, Krenke R. Acute response to cigarette smoking assessed in exhaled breath condensate in patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy smokers. *Adv Exp Med Biol.* 2017;944:73-80

IF – 1,760; MNiSW - 25

Wkład: autorka uczestniczyła we wszystkich etapach przygotowywania pracy tj.: opracowaniu koncepcji badania, gromadzeniu danych, analizie statystycznej, przygotowywaniu pierwotnej i ostatecznej wersji manuskryptu. Szacowany udział procentowy – 55%.

3. Białek-Gosk K, **Maskey-Warzęchowska M [autor koresp.]**, Krenke R, Dąbrowska M, Paplińska-Goryca M, Nejman-Gryz P, Domagała-Kulawik J, Przybyłowski T, Chazan R. Menopausal asthma—much ado about nothing? An observational study. *J Asthma* 2018;55(11): 1197-1204. doi: 10.1080/02770903.2017.1407336

IF 2,014; MNiSW 20

Wkład: autorka uczestniczyła w opracowaniu koncepcji badania, gromadzeniu danych, analizie statystycznej, przygotowywaniu pierwotnej i ostatecznej wersji manuskryptu. Szacowany udział procentowy – 40%.

4. Górská K, **Maskey-Warzęchowska M**, Krenke R. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2010; 16(2):89-96. Praca pogładowa.

IF 2,906; MNiSW 27

Wkład: autorka uczestniczyła w gromadzeniu danych literaturowych, tworzeniu manuskryptu oraz przygotowywaniu ostatecznej wersji manuskryptu. Szacowany udział procentowy – 40%.

5. Rubinsztajn R, Przybyłowski T, **Maskey-Warzechowska M [autor koresp.]**, Karwat K, Chazan R. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and quality of life of patients. *Adv Exp Med Biol*. 2016;884:69-74.

IF 1,937; MNiSW 25

Wkład: autorka uczestniczyła w rekrutacji chorych do badania, gromadzeniu danych, analizie statystycznej, przygotowywaniu ostatecznej wersji manuskryptu. Szacowany udział procentowy – 25%.

6. Paplińska-Goryca M, Grabczak EM, Dąbrowska M, Hermanowicz-Salamon J, Proboszcz M, Nejman-Gryz P, **Maskey-Warzęchowska M [autor koresp]**, Krenke R. Sputum interleukin-25 correlates with asthma severity: a preliminary study. *Postępy Dermatol Alergol*. 2018;35(5):462-469.

IF – 1,471; MNiSW - 15

Wkład: autorka uczestniczyła w gromadzeniu danych, analizie statystycznej, przygotowywaniu pierwotnej i ostatecznej wersji manuskryptu. Szacowany udział procentowy – 45 %.

Sumaryczny Impact Factor (IF) cyklu publikacji 12,746 (jako pierwszy/korespondujący autor: 9,84)

Sumaryczna punktacja MNiSW cyklu publikacji: 142

c) Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania:

Mimo ogromnego postępu wiedzy na temat patomechanizmów rozwoju astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) oraz opracowania nowych leków, ich chorobowość systematycznie wzrasta. Cechą wspólną astmy i POChP jest obturacja dróg oddechowych spowodowana nieprawidłową odpowiedzią zapalną na określone bodźce. Pomimo tego podobieństwa, obraz kliniczny obu chorób jest bardzo różnorodny, a patomechanizmy prowadzące do rozwoju odpowiedzi zapalnej różnią się nie tylko między tymi dwiema jednostkami chorobowymi, ale także pomiędzy poszczególnymi populacjami chorych na astmę i chorych na POChP. Heterogenność tych chorób stała się podstawą wyodrębnienia tzw. fenotypów astmy i POChP. Fenotypy kliniczne uwzględniają różnice w przebiegu choroby – początku objawów chorobowych, nasileniu objawów, częstości zaostrzeń, dynamiki zmian funkcji płuc oraz skuteczności leczenia. Profil cytokin zapalnych oraz skład komórkowy materiału z dróg oddechowych i krwi stał się podstawą podziału na fenotypy zapalne. Identyfikacja poszczególnych fenotypów chorób obturacyjnych płuc ukształtowała drogę koncepcji terapii spersonalizowanej w astmie i POChP zakładającej, że leczenie powinno być oparte na specyficznych cechach charakteryzujących przebieg choroby u każdego chorego. I tak, na przykład, oprócz klasycznego już podziału na astmę alergiczną i niealergiczną, wyróżnia się również m.in. astmę o późnym początku, astmę z utrwaloną obturacją dróg oddechowych oraz astmę współistniejącą z otyłością. Z kolei do klasycznego podziału chorych na POChP na tych z przewagą rozedmy i tych z przewagą przewlekłego zapalenia oskrzeli dołączył m.in. fenotyp chorych z częstymi zaostrzeniami oraz fenotyp „eozynofilowy” charakteryzujący się określoną liczbą granulocytów kwasochłonnych w krwi obwodowej lub płwocinie indukowanej.

Fenotypy astmy i POChP charakteryzują się nie tylko odmiennym przebiegiem klinicznym, ale także odpowiedzią na leczenie. Efekt leczenia glikokortykosteroidami wziewnymi jest lepszy u chorych na astmę, w której dominuje zapalenie eozynofilowe w porównaniu z chorymi z zapaleniem neutrofilowym. Określone cechy choroby są również podstawą kwalifikacji do leczenia biologicznego z wykorzystaniem przeciwciał przeciw przeciwciałom IgE, interleukinie 5 oraz interleukinie 13. Rola

granulocytów kwasochłonnych u chorych na POChP, u których dominuje zapalenie neutrofilowe, nie została jednoznacznie określona i pozostaje przedmiotem zainteresowania wielu badaczy. Istnieje wiele danych przemawiających za tym, że POChP z zapaleniem eozynofilowym cechuje się gorszym przebiegiem choroby, zwiększoną częstością zaostrzeń oraz lepszą odpowiedzią na glikokortykosteroidy wziewne.

Określenie fenotypu astmy i POChP wymaga nie tylko szczegółowego badania podmiotowego, badań czynnościowych układu oddechowego, ale przede wszystkim dokładnego określenia charakteru zapalenia na poziomie lokalnym, tj. w dolnych drogach oddechowych. Znaczący postęp wiedzy na temat zapalenia *in situ* dokonał się dzięki badaniu materiału pozyskiwanego w czasie bronchofiberoskopii, która, mimo pewnego ryzyka związanego z inwazyjnością metody, ma ustalone miejsce w badaniach ukierunkowanych na poznanie mechanizmu zapalenia w drogach oddechowych oraz ustalenia wpływu leków stosowanych w astmie i POChP na przebieg procesu zapalnego. Badanie materiału pochodzącego bezpośrednio z miejsca objętego zapaleniem stanowi optymalne narzędzie poznawcze, ale ograniczeniem metody jest jego inwazyjność i koszt. Badanie tlenku azotu w powietrzu wydychanym (*fractional exhaled nitric oxide*, FE_{NO}), płwociny indukowanej (*induced sputum*, IS) oraz kondensatu powietrza wydychanego (*exhaled breath condensate*, EBC) stanowi cenne uzupełnienie informacji na temat zapalenia w drogach oddechowych, a ich niewątpliwą zaletą jest fakt, że są to metody nieinwazyjne. Wymienione metody badawcze nie mogą jednak stanowić alternatywy dla endoskopii dróg oddechowych, gdyż wyniki prac analizujących zgodność FE_{NO}, składu IS oraz składu EBC z wynikami badania biopłatów błony śluzowej oskrzeli i płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego nie są jednoznaczne. Niemniej jednak, metody te stanowią dobre narzędzie do oceny wybranych aspektów stanu zapalnego w drogach oddechowych, a ich nieinwazyjność umożliwia ich częste wykorzystanie u tego samego chorego, co dodatkowo pozwala na ocenę dynamiki zmian w krótkich odstępach czasowych. W płwocinie indukowanej można ocenić nie tylko skład komórkowy i populacje poszczególnych komórek zapalnych, ale także profil cytokinowy nadsącza. Badanie EBC umożliwia ocenę stężeń cytokin i chemokin w powietrzu wydychanym, a pozyskiwanie EBC w czasie spokojnego oddychania sprawia, że jest to metoda z powodzeniem stosowana do oceny zapalenia w drogach oddechowych nie tylko u dorosłych, ale także u dzieci. FE_{NO} natomiast umożliwia ocenę nasilenia zapalenia (stężenie NO w powietrzu wydychanym

wzrasta wraz z nasileniem zapalenia), ale nie dostarcza informacji na temat charakteru tego zapalenia, ani mediatorów w nim uczestniczących. Ocena FE_{NO} znalazła zastosowanie przede wszystkim w ocenie i monitorowaniu zapalenia w drogach oddechowych w przebiegu astmy, jego przydatność w ocenie stanu zapalnego u chorych na POChP jest ograniczona. U chorych na POChP wartości FE_{NO} są zazwyczaj niskie, najprawdopodobniej z powodu obniżonej przez składniki dymu tytoniowego aktywności syntazy tlenku azotu w nabłonku oskrzelowym. Z tego względu FE_{NO} może być przydatne w różnicowaniu POChP z astmą.

Celem prac ujętych w cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe była ocena wybranych wskaźników zapalenia w plwocinie indukowanej i kondensacie powietrza wydychanego oraz ich korelacja z cechami klinicznymi astmy i POChP. Zwrócono uwagę na przydatność oceny wskaźników zapalnych w kondensacie powietrza wydychanego, jako nowszej (w porównaniu do IS) metody badawczej. Na podstawie uzyskanych wyników wysunięto następujące wnioski:

- Ocena składu EBC może być przydatnym narzędziem do oceny stanu zapalnego w drogach oddechowych u chorych na astmę i chorych na POChP
- Przydatność badania EBC w ocenie stanu zapalnego w drogach oddechowych zależy od czułości stosowanej metody pomiaru dla poszczególnych biomarkerów
- Badanie EBC może być przydatne w identyfikacji palaczy ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na POChP
- Stężenia wybranych markerów stanu zapalnego w EBC i IS korelują ze parametrami czynnościowymi układu oddechowego i nasileniem objawów choroby zarówno u chorych na astmę, jak i u chorych na POChP
- Wskaźniki zapalne oraz inne cechy astmy ocenione u kobiet w wieku pre- i postmenopauzalnym nie potwierdziły uzasadnienia dla wyodrębnienia fenotypu astmy „menopauzalnej”
- Granulocyty obojętnochłonne stanowią kluczową populację komórek zapalnych w POChP, jednak wydaje się, że zapalenie eozynofilowe ma również zasadnicze znaczenie w patogenezie oraz przebiegu tej choroby

Wyniki prac ujętych w cyklu potwierdziły przydatność IS w ocenie fenotypu klinicznego i zapalnego astmy i POChP. Wykazano, że ocena wskaźników zapalnych w EBC może również być wykorzystana jako element składowy dla poszczególnych

fenotypów POChP. Innym potencjalnym zastosowaniem analizy EBC mogą być programy wczesnej identyfikacji palaczy o zwiększonym ryzyku zachorowania na POChP. Obecność wybranych biomarkerów zapalenia w IS i EBC uzyskanych od chorych na astmę i od chorych na POChP oraz ich korelacja z nasileniem objawów choroby może stanowić podstawę do opracowania nowych terapii celowanych zgodnie z koncepcją leczenia personalizowanego.

Publikacja nr 1

Maskey-Warzęchowska M, Górska K, Nejman-Gryz P, Paplińska-Goryca M, Grzela T, Krejner A, Grzela K, Krenke R. Matrix metalloproteinase 9 in exhaled breath condensate in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: an observational study. *Pol Arch Intern Med.* 2018;128(7-8):427-433.

Metaloproteinazy należą do grupy ponad 20 enzymów proteolitycznych uczestniczących w procesie degradacji białek macierzy zewnątrzkomórkowej oraz regulujących aktywność innych enzymów i cytokin. Metaloproteinaza 9 (MMP-9), występująca w dużych ilościach w pęcherzykach płucnych, bierze udział w patogenezie różnych przewlekłych chorób układu oddechowego, w szczególności w patogenezie POChP. Wykazano, że stężenie MMP-9 w krwi obwodowej, płwocinie indukowanej i płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego jest wyższe u chorych na POChP w porównaniu osobami zdrowymi, ponadto stężenie MMP-9 koreluje ze stężeniami innych wskaźników stanu zapalnego u tych chorych. Zwiększone stężenie MMP-9 w surowicy u chorych na POChP sugeruje udział tego białka w zapaleniu ogólnoustrojowym występującym w tej chorobie. Celem pracy było porównanie stężeń MMP-9 w kondensacie powietrza wydychanego (EBC) u chorych na POChP i osób zdrowych. Do pomiarów wykorzystano dwie metody – enzymatyczny test immunoabsorpcyjny (ELISA) oraz test immunoenzymatyczny (IEA). Uzyskane wyniki skorelowano z wynikami badań czynnościowych układu oddechowego oraz nasileniem objawów ocenionym za pomocą testu oceny POChP (COPD Assessment Test, CAT).

Nasze wyniki wykazały istotne różnice w przydatności ELISA i IEA w pomiarze stężenia MMP-9 w EBC. Stężenie MMP-9 było poniżej progu detekcji metodą ELISA u wszystkich chorych na POChP i połowy osób z grupy kontrolnej. Stężenia zmierzone metodą IEA były oznaczalne u wszystkich badanych; nie wykazano istotnych różnic w

stężeniu całkowitej i aktywnej MMP-9 w EBC u chorych na POChP i osób zdrowych. U chorych na POChP stwierdzono istotne korelacje MMP-9 z wynikami badań czynnościowych układu oddechowego oraz liczbą punktów uzyskanych w CAT. Ponadto wykazano, że stężenie całkowitej MMP-9 było istotnie niższe u chorych leczonych wziewnymi glikokortykosteroidami w porównaniu do tych, którzy takiego leczenia nie otrzymywali. Praca była jedną z nielicznych prac oceniających stężenie MMP-9 w EBC oraz najprawdopodobniej pierwszą u chorych na POChP, w której do pomiarów wykorzystano IEA. Uzyskane wyniki potwierdziły, że MMP-9 uczestniczy w przewlekłym procesie zapalnym u chorych na POChP. Ważną obserwacją jest ograniczona przydatność pomiarów stężenia MMP-9 w EBC metodą ELISA.

Publikacja nr 2

Maskey-Warzęchowska M, Nejman-Gryz P, Osinka K, Lis P, Malesa K, Górka K, Krenke R. Acute response to cigarette smoking assessed in exhaled breath condensate in patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy smokers. *Adv Exp Med Biol.* 2017;944:73-80

Palenie tytoniu jest najistotniejszym czynnikiem rozwoju POChP. Prawdopodobieństwo rozwoju POChP wzrasta wraz z czasem trwania ekspozycji na dym tytoniowy oraz jej nasileniem. Większość badań naukowych analizujących wpływ dymu tytoniowego na proces zapalny w drogach oddechowych dotyczyła chorych z wieloletnim wywiadem palenia. Prac dotyczących ostrej odpowiedzi zapalnej na ekspozycję na dym tytoniowy jest niewiele. Określenie charakteru zmian zapalnych indukowanych ostrą ekspozycją na dym tytoniowy mogłoby być pomocne w dokładniejszym zrozumieniu patogenezy POChP oraz wczesnej identyfikacji osób palących o szczególnym ryzyku rozwoju choroby. Celem pracy była ocena odpowiedzi zapalnej na ostrą ekspozycję na dym tytoniowy na podstawie wybranych wskaźników zapalenia w kondensacie powietrza wydychanego. W badaniu uczestniczyli chorzy na POChP nieprzyjmujący glikokortykosteroidów wziewnych oraz zdrowi palacze. Parametry zapalne oceniano w próbkach EBC uzyskanych bezpośrednio przed oraz 60 minut po wypaleniu jednego papierosa o zawierającego 0,5 mg nikotyny i 6 mg substancji smolistych. Badanie wykazało niższe stężenie czynnika martwicy guzów α (tumor necrosis factor α , TNF- α) po wypaleniu papierosa u zdrowych palaczy w

porównaniu do chorych na POChP. Wyściowe stężenie TNF- α u zdrowych palaczy było wyższe u osób z krótszym wywiadem palenia, ponadto w tej grupie stwierdzono odwrotną korelację między stężeniem TNF- α po wypaleniu papierosa i wartością FEV₁/FVC. Nie wykazano takich zależności w grupie chorych na POChP.

Powyższe wyniki pokazują, że jednorazowa ekspozycja na dym tytoniowy indukuje ostrą odpowiedź zapalną w drogach oddechowych. Udowodniono, że TNF- α odgrywa istotną rolę we wczesnej odpowiedzi na inhalację dymu tytoniowego. Ponadto wykazano, że ocena wskaźników zapalnych w EBC może być wykorzystana do wczesnej identyfikacji osób palących o szczególnym ryzyku rozwoju POChP, co może być wykorzystane w programach pierwotnej profilaktyki tej choroby.

Publikacja nr 3

Białek-Gosk K, **Maskey-Warzęchowska M [autor koresp.]**, Krenke R, Dąbrowska M, Paplińska-Goryca M, Nejman-Gryz P, Domagała-Kulawik J, Przybyłowski T, Chazan R. Menopausal asthma—much ado about nothing? An observational study. *J Asthma* 2018;55(11): 1197-1204.

Przebieg astmy oskrzelowej wykazuje różnice w zależności od płci. Szczególnym rodzajem astmy jest tzw. astma menopauzalna (nazywana też astmą perimenopauzalną), która charakteryzuje się późnym początkiem choroby, neutrofilowym rodzajem zapalenia, częstymi zaostrzeniami oraz koniecznością stosowania wysokich dawek glikokortykosteroidów wziewnych w celu uzyskania kontroli choroby. Wykazano różnice w zapadalności na astmę o późnym początku u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą i u tych, które terapii zastępczej nie stosowały. Wyniki prac na temat wpływu statusu hormonalnego na zapadalność na astmę u kobiet nie są jednak jednoznaczne.

Celem niniejszej pracy była próba wyodrębnienia cech charakteryzujących astmę menopauzalną. Grupę badaną stanowiły chore na astmę nie stosujące suplementacji hormonów płciowych. Jako narzędzia badawcze wykorzystano badania czynnościowe układu oddechowego, test kontroli astmy (Asthma Control Test, ACT), testy skórne z alergenami wziewnymi, podstawowe badania krwi oraz – w celu oceny rodzaju i nasilenia zapalenia w drogach oddechowych – badanie składu komórkowego płwociny indukowanej (IS) i stężenie tlenku azotu w powietrzu wydychanym (FE_{NO}).

Porównano charakterystykę kliniczną choroby oraz wskaźniki zapalne u chorych na astmę w wieku premenopauzalnym, chorych w wieku menopauzalnym, u których astmę rozpoznano przed menopauzą oraz u chorych, u których astma była rozpoznana w wieku peri- lub postmenopauzalnym.

Uzyskane wyniki nie potwierdziły istnienia specyficznych cech wyróżniających astmę menopauzalną w badanej grupie kobiet. Nie stwierdzono różnic w częstości zaostrzeń choroby, dawce stosowanego glikokortykosteroidu wziewnego, cechach atopii, składu komórkowego IS. Powyższe wyniki podważają zasadność wyodrębnienia fenotypu astmy menopauzalnej.

Publikacja nr 4

Górska K, **Maskey-Warzęchowska M**, Krenke R. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2010; 16(2):89-96. Praca poglądowa.

W powyższej pracy poglądowej przedstawiono najbardziej aktualną wiedzę na temat zapalenia w drogach oddechowych u chorych na POChP. Omówiono nowe wówczas hipotezy dotyczące patogenezy zapalenia oraz rolę poszczególnych komórek zapalnych, cytokin i chemokin. Na szczególną uwagę zasługuje fakt podkreślenia roli granulocytów kwasochłonnych w procesie zapalnym w przebiegu POChP. Praca była jedną z wówczas nielicznych, w których uwzględniono udział eozynofili w patogenezie POChP i omówiono eozynofilowy fenotyp zapalny. Ponadto wskazano nowe obiecujące kierunki badań m.in. określenie różnic w procesie zapalnym u chorych palących i (nigdy) niepalących, u chorych z przewagą rozedmy i przewlekłego zapalenia oskrzeli, charakterystykę zapalenia w górnych drogach oddechowych w przebiegu POChP oraz – co pozostaje obecnie kierunkiem bardzo aktualnym – charakterystykę zapalenia w przebiegu nakładania POChP i astmy.

Publikacja nr 5

Rubinsztajn R, Przybyłowski T, **Maskey-Warzechowska M [autor koresp.]**, Karwat K, Chazan R. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and quality of life of patients. *Adv Exp Med Biol.* 2016;884:69-74.

Zaostrzenia odgrywają zasadniczą rolę w przebiegu POChP, przyspieszając postęp choroby oraz pogarszając rokowanie. Generują największe koszty ekonomiczne i społeczne związane z chorobą. Dlatego też określenie cech fenotypowych choroby związanych ze zwiększonym ryzykiem zaostrzeń stanowi ważny kierunek badań naukowych w dziedzinie POChP, a częstość zaostrzeń jest jednym z najistotniejszych elementów decydujących o postępowaniu i doborze leczenia u chorych na tę chorobę. Według obecnej wiedzy, jednym z najważniejszych czynników ryzyka częstych zaostrzeń jest ich częste występowanie w przeszłości, stąd w piśmiennictwie funkcjonuje pojęcie fenotypu POChP z częstymi zaostrzeniami („frequent exacerbator”).

Celem pracy było określenie częstości zaostrzeń POChP u chorych z różnym stopniem nasilenia obturacji dróg oddechowych oraz określenia wpływu częstości zaostrzeń na jakość życia. Badanie miało charakter prospektywny, było oparte na dwuletniej obserwacji, a godnym uwagi jest fakt że analiza końcowa obejmowała 261 chorych z kilku regionów Polski. Częstość zaostrzeń wykazała tendencję do zwiększania się wraz ze stopniem nasilenia obturacji dróg oddechowych, ale istotność statystyczną wykazano tylko dla różnicy między chorymi z bardzo ciężką obturacją (GOLD 4) i chorymi z o mniejszym stopniu obturacji (GOLD 1-3). Porównanie chorych, u których wystąpiły co najmniej 2 zaostrzenia w roku z chorymi, u których odnotowano tylko jedno zaostrzenie (bez hospitalizacji) wykazało, że w pierwszej grupie było więcej kobiet oraz więcej chorych leczonych wziewnymi glikokortykosteroidami. Ponadto chorzy z tej grupy mieli istotnie niższe FEV₁ i zgłaszali gorszą jakość życia we wszystkich domenach ocenianych w kwestionariuszu Św. Jerzego.

Badanie potwierdziło istotny wpływ zaostrzeń na jakość życia u chorych na POChP. W badanej grupie płeć żeńska i większy stopień nasilenia obturacji były związane ze zwiększoną częstotliwością zaostrzeń. Zgodnie z przewidywaniami w grupie z częstymi zaostrzeniami było więcej chorych leczonych wziewnymi glikokortykosteroidami. Wynika to z faktu, że częste zaostrzenia są jednym z najistotniejszych wskazań do zastosowania tej grupy leków u chorych na POChP.

Publikacja nr 6

Paplińska-Goryca M, Grabczak EM, Dąbrowska M, Hermanowicz-Salamon J, Proboszcz M, Nejman-Gryz P, **Maskey-Warzęchowska M [autor koresp.]**, Krenke R.

Sputum interleukin-25 correlates with asthma severity: a preliminary study. *Postępy Dermatol Alergol.* 2018;35(5):462-469.

Interleukina 25 (IL-25) jest produkowana przez nabłonek dróg oddechowych oraz różne populacje komórek zapalnych – granulocyty kwasochłonne, bazofile i mastocyty. IL-25 może ogrywać rolę w Th2-zależnym alergicznym zapaleniu poprzez wytwarzanie IL-4, IL-5 i IL-13, promując w ten sposób eozynofilię dróg oddechowych oraz nadreaktywność oskrzeli. Badania wykazały związek między ekspresją IL-25 i stopniem nasilenia obturacji dróg oddechowych, nasileniem objawów czy nasileniem nadreaktywności oskrzeli w astmie, jednak liczba badań przeprowadzonych u ludzi jest nadal niewielka, a większość danych na temat roli IL-25 w astmie pochodzi z badań na modelu zwierzęcym. Istnieją także doniesienia (również oparte na badaniach w modelu zwierzęcym) o związku IL-25 z zapaleniem neutrofilowym.

Celem pracy było porównanie mRNA i ekspresji IL-25 w płwocinie indukowanej u chorych na łagodną/umiarkowaną i ciężką astmę oraz u chorych z wariantem kaszlowym astmy. Grupę kontrolną stanowiły osoby zdrowe.

Wyniki badania wykazały istotnie niższą ekspresję IL-25 mRNA w komórkach IS oraz wyższe stężenie IL-25 w nadsączu IS u chorych na astmę ciężką w porównaniu z chorymi na łagodniejsze postacie astmy. Ponadto zwiększona ekspresja IL-25 mRNA występowała u chorych z niskim odsetkiem eozynofili w IS (< 3%). Stwierdzono także odwrotną korelację między ekspresją IL-25 mRNA i stężeniem całkowitego IgE w surowicy. Nie znaleziono natomiast związku między IL-25 i takimi cechami astmy, jak czas trwania choroby, FEV₁, czy dobową dawką wziewnego glikokortykosteroidu.

Uzyskane wyniki potwierdziły rolę IL-25 w procesie zapalnym u chorych na astmę. Obniżona ekspresja IL-25 mRNA na komórkach uzyskanych z płwociny indukowanej przy jednoczesnym zwiększonym stężeniu IL-25 w nadsączu IS może sugerować udział innych komórek (poza komórkami obecnymi w IS) w produkcji IL-25 wydzielanej do światła dróg oddechowych. W przeciwieństwie do większości dotychczasowych doniesień, nasze wyniki sugerują związek IL-25 raczej z neutrofilowym, a nie eozynofilowym typem zapalenia.

Podsumowanie:

Wyniki prac stanowiących osiągnięcie naukowe są nie tylko źródłem nowych danych na temat charakteru przewlekłego zapalenia w drogach oddechowych chorych

na astmę i POChP, ale także dostarczają istotnych informacji na temat metodologii badań z wykorzystaniem płwociny indukowanej oraz kondensatu powietrza wydychanego.

W kolejnych badaniach dowiedziono, że:

- płwocina indukowana (IS) i koncentrat powietrza wydychanego (EBC) są dobrymi materiałami do oceny procesu zapalnego w drogach oddechowych, nie tylko do określenia charakteru zmian związanych z przewlekłym zapaleniem, ale także do oceny odpowiedzi na ostrą ekspozycję układu oddechowego na różne bodźce,
- badanie nie tylko IS, ale także EBC może być pomocne w określeniu fenotypu chorób obturacyjnych płuc,
- stosowanie metod pomiaru o bardzo wysokiej czułości w badaniu składu EBC zwiększa jego wartość diagnostyczną,
- nie potwierdzono obecności cech wyodrębniających fenotyp astmy menopauzalnej,
- chore na POChP większym nasileniem obturacji dróg oddechowych są skłonne do częstszego występowania zaostrzeń choroby,
- zaostrzenia POChP mają niekorzystny wpływ na wszystkie oceniane domeny jakości życia,
- IL-25 odgrywa rolę w przewlekłym procesie zapalnym w astmie, a jej udział zarówno w zapaleniu o typie eozynofilowym, jak i o typie neutrofilowym wskazuje na złożoność odpowiedzi immunologicznej w tej chorobie.

Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Zapalenie dróg oddechowych w przebiegu astmy i POChP oraz podobieństwa i różnice między tymi dwiema chorobami były przedmiotem mojego zainteresowania od początku mojej kariery naukowej. Trzy z moich najwcześniejszych publikacji:

- Domagała-Kulawik J, **Maskey-Warzechowska M**, Kraszewska I, Chazan R. The cellular composition and macrophage phenotype in induced sputum in smokers and ex-smokers with COPD.. Chest. 2003;123(4):1054-9,
- **Maskey-Warzechowska M**, Przybyłowski T, Hildebrand K, Kumor M, Górka K, Fangrat A, Kucińska J, Kościuch J, Chazan R. The effect of asthma and COPD exacerbation on exhaled nitric oxide (FE(NO)). Pneumonol Alergol Pol. 2004;72(5-6):181-6,
- Domagała-Kulawik J, **Maskey-Warzechowska M**, Hermanowicz-Salamon J, Chazan R. Expression of macrophage surface markers in induced sputum of patients

with chronic obstructive pulmonary disease. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57 Suppl 4:75-84,

analizowały nowe metody oceny odpowiedzi zapalenia dróg oddechowych u chorych z obturacyjnymi chorobami płuc. W czasie, kiedy powstały wymienione powyżej prace, badanie płwociny indukowanej (IS) oraz stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FE_{NO}) stanowiły nowe narzędzia badawcze i ich zastosowanie w praktyce klinicznej było przedmiotem dużego zainteresowania. Wykazaliśmy, że pomiar FE_{NO} jest przydatną metodą do oceny stopnia nasilenia zapalenia w drogach oddechowych oraz do monitorowania odpowiedzi układu oddechowego na leczenie przeciwzapalne. Nasze pierwsze badania z wykorzystaniem IS wykazały, że skład i charakterystyka komórek w płwocinie indukowanej nie różni istotnie u aktywnych palaczy i byłych palaczy chorych na POChP. Może to sugerować, że dym tytoniowy indukuje przewlekły proces zapalny, który utrzymuje się i nie zmienia swojego charakteru po zaprzestaniu palenia. Warto zaznaczyć, że w naszych ówczesnych badaniach oceniających profil zapalny IS u chorych na POChP zwróciliśmy uwagę na dwukrotnie większą liczbę bezwzględną granulocytów kwasochłonnych w płwocinie uzyskanej od palaczy i chociaż różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej, już wtedy podkreśliliśmy potencjalną rolę eozynofili w POChP. W kolejnych latach udział granulocytów kwasochłonnych w procesie zapalnym w przebiegu POChP (zarówno na poziomie lokalnym, jak i ogólnoustrojowym) stał się przedmiotem wielu badań. Obecnie liczba eozynofili jest jednym z najważniejszych czynników branych pod uwagę w decyzji o wyborze leczenia u tych chorych.

Moje zainteresowanie nowymi metodami oceny zapalenia w drogach oddechowych zaowocowało kilkoma publikacjami dotyczącymi kondensatu powietrza wydychanego (EBC). Dwie z nich były przedstawione w opisie osiągnięcia naukowego. Kolejną pracą z wykorzystaniem EBC była praca oceniająca stężenia periostyny w różnych materiałach z dróg oddechowych. Dostępne w piśmiennictwie badania nad periostyną dotyczyły głównie chorych na astmę oskrzelową. Biomarker ten jest uważany za wskaźnik zapalenia eozynofilowego, chociaż niektórzy autorzy wykazali jego zwiększone stężenia w materiale z dróg oddechowych u chorych na astmę z przewagą zapalenia neutrofilowego. W naszej pracy analizowaliśmy stężenia periostyny w różnych materiałach z dróg oddechowych zarówno u chorych na astmę, jak i u chorych na POChP:

- Górska K, **Maskey-Warzęchowska M**, Nejman-Gryz P, Korczyński P, Prochorec-Sobieszek M, Krenke R. Comparative study of periostin expression in different respiratory samples in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(3):124-37.

Badanie to było jednym z pierwszych badań oceniających stężenie periostyny w EBC. Wykazano, że stężenie periostyny jest oznaczalne nie tylko w surowicy i płwocinie indukowanej, ale także w EBC oraz płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BALf). Stwierdzono, że stężenie periostyny w EBC od chorych na POChP jest wyższe niż w grupie kontrolnej, ale niższe niż u chorych na astmę. Ponadto wykazano, że stężenie periostyny w EBC koreluje ze stopniem ekspresji tego biomarkera w błonie śluzowej oskrzeli, co sugeruje, że stężenie periostyny w EBC może być wykorzystane jako potencjalny marker zastępczy dla jej ekspresji tkankowej.

Metody oceny przewlekłego zapalenia w drogach oddechowych w przebiegu astmy i POChP nie tylko obejmują analizę markerów zapalnych w materiałach z dróg oddechowych, ale także badania obrazowe. Przydatność wybranych metod obrazowania dróg oddechowych u chorych na astmę i POChP oceniono w trzech poniższych badaniach:

- Kosciuch J, Krenke R, Gorska K, Zukowska M, **Maskey-Warzechowska M**, Chazan R. Relationship between airway wall thickness assessed by high-resolution computed tomography and lung function in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Physiol Pharmacol.* 2009; 60 Suppl 5:71-6.
- ~~Kosciuch J, Krenke R, Gorska K, Zukowska M, Maskey-Warzechowska M, Chazan R.~~ Airway dimensions in asthma and COPD in high resolution computed tomography: can we see the difference? *Respir Care.* 2013;58(8):1335-42.
- Gorska K, Korczynski P, Mierzejewski M, Kosciuch J, Zukowska M, **Maskey-Warzechowska M**, Krenke R. Comparison of endobronchial ultrasound and high resolution computed tomography as tools for airway wall imaging in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2016;117:131-8.

W pierwszym z wymienionych badań wykazano, że wymiary dróg oddechowych ocenione w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT) nie różnią się znacząco u chorych na astmę i u chorych na POChP. Nie stwierdzono również różnic w składzie komórkowym BALf u tych chorych. Mniejsza średnica światła oskrzeli była związana z większym odsetkiem granulocytów kwasochłonnych w BALf u chorych na astmę oskrzelową, u chorych na POChP nie stwierdzono istotnych korelacji między wymiarami dróg oddechowych i składem komórkowym BALf. W związku z tym wydaje się, że obrazowanie dróg oddechowych nie powinno być rozważane jako alternatywna (zastępcza) metoda oceny zapalenia w drogach oddechowych u chorych na POChP. Hipotezę tą potwierdziło kolejne z wymienionych powyżej badań. W pracy tej analizie poddano różnice w obrazie HRCT dróg oddechowych u chorych na astmę i POChP. Analiza

wykazała, że wymiary dróg oddechowych były większe u chorych na astmę w porównaniu z chorymi na POChP; na tej podstawie wysunięto wniosek, że obrazowanie dróg oddechowych za pomocą HRCT może być wykorzystane w jako badanie dodatkowe w różnicowaniu astmy i POChP.

Celem trzeciej przytoczonej pracy była analiza przydatności innej metody obrazowania dróg oddechowych – ultrasonografii wewnątrzskrzelowej (EBUS) w ocenie wymiarów oskrzeli u chorych na astmę i POChP. Badanie wykazało wysoką zgodność między wynikami pomiarów dróg oddechowych uzyskanymi w analizie HRCT i EBUS. Wykazano także, że EBUS cechuje się wyższą niż HRCT czułością w ocenie grubości i światła oskrzeli. Warto zaznaczyć, że w grupie badanej nie obserwowano żadnych powikłań związanych z bronchoskopią i ultrasonografią wewnątrzskrzelową.

Wyniki naszych prac dotyczących obrazowania oskrzeli u chorych na astmę i POChP zostały zauważone i docenione przez redakcję Polskiego Archiwum Medycyny Wewnętrznej; nasz zespół został zaproszony do napisania artykułu redakcyjnego odnoszącego się do pracy poruszającej ten temat, która pojawiła się na łamach czasopisma:

- Krenke R, **Maskey-Warzęchowska M**, Górská K. Seeking for the links between biochemical markers of remodeling and structural changes in chronic obstructive pulmonary disease: where are we? *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(7-8):465-7.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest chorobą zapalną, w przebiegu której odpowiedź zapalna na inhalację szkodliwych pyłów lub gazów rozwija się nie tylko na poziomie lokalnym, w drogach oddechowych, ale także na poziomie ogólnoustrojowym. Zapalenie ogólnoustrojowe jest ważnym czynnikiem wpływającym na przebieg choroby; jego nasilenie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia chorób współistniejących z POChP. Współchorobowość u chorych na POChP była również przedmiotem moich badań. Cztery przedstawione poniżej prace:

- Rubinsztajn R, Przybyłowski T, **Maskey-Warzęchowska M**, Karwat K, Paplińska-Goryca M, Nejman-Gryz P, Chazan R. Effect of exacerbation frequency on body composition and serum ghrelin and adiponectin concentrations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2014;124(7-8):403-9.
- Rubinsztajn R, Przybyłowski T, **Maskey-Warzęchowska M**, Paplińska-Goryca M, Karwat K, Nejman-Gryz P, Chazan R. Correlation between hyperinflation defined as an

- elevated RV/TLC ratio and body composition and cytokine profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol.* 2015;83(2):120-5,
- Rubinsztajn R, Przybyłowski T, **Maskey-Warzęchowska M**, Paplińska-Goryca M, Nejman-Gryz P, Karwat K, Chazan R. Metabolic syndrome as a factor affecting systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1021:55-62
 - Rubinsztajn R, Przybyłowski T, Grabicki M, Karwat K, Maskey-Warzęchowska M, Batura-Gabryel H, Chazan R. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: results of a national multicenter research project. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28(3):1-6

dotyczyły ogólnoustrojowych zmian w przebiegu POChP. Prace te przedstawiały niektóre wyniki wielośrodkowego projektu badawczego finansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju zatytułowanego „Przewlekła obturacyjna choroba płuc – choroba ogólnoustrojowa, największe zagrożenie XXI wieku”. W pierwszym badaniu wykazano, że u chorych z częstymi zaostrzeniami POChP obserwuje się wyższe stężenia markerów zapalnych w surowicy w porównaniu z chorymi, u których zaostrzenia występują rzadko. Ponadto chorzy z częstymi zaostrzeniami POChP charakteryzowali się niekorzystnymi zmianami w składzie ciała, przede wszystkim ubytkiem masy beztłuszczowej. Wpływ zapalenia ogólnoustrojowego na skład masy ciała u chorych na POChP był także przedmiotem badania w kolejnej z przytoczonych prac. W pracy tej potwierdzono, że podwyższone stężenia markerów zapalnych (białko C-reaktywne, IL-6, IL-8, TNF- α , CCL 16, adiponektyna, rezystyna) u chorych na POChP są związane z zmianami w składzie ciała, ponadto sprzyjają większemu nasileniu hiperinflacji. W trzecim badaniu analizowano częstość występowania zespołu metabolicznego u chorych na POChP, związek jego występowania zapaleniem ogólnoustrojowym oraz jego wpływ na przebieg choroby. Wykazano, że częstość występowania zespołu metabolicznego nie różni się wśród chorych o różnym stopniu nasilenia obturacji dróg oddechowych. Nie stwierdzono istotnych różnic w wynikach badań czynnościowych, dystansie testu 6-minutowego chodu, wieku, czy czasie trwania choroby u chorych na POChP ze współistniejącym zespołem metabolicznym i u chorych, u których zespołu metabolicznego nie rozpoznano. Niemniej jednak, u chorych ze współistnieniem zespołu metabolicznego stwierdzono wyższe stężenia badanych markerów zapalnych w surowicy w porównaniu do tych, u których zespołu metabolicznego nie rozpoznano. To sugeruje, że współistnienie zespołu metabolicznego u chorych na POChP może pogarszać rokowanie w tej chorobie ze względu na jego wpływ na ogólnoustrojowe zapalenie.

W ostatnim badaniu analizie poddano częstość występowania chorób współistniejących u chorych na POChP z różnym stopniem obturacji dróg oddechowych oraz ich wpływ na przebieg choroby płuc. W badanej kohorcie tylko 2.0% chorych nie zgłosiło żadnej choroby współistniejącej, a najczęściej stwierdzanymi chorobami współistniejącymi były choroby układu krążenia. Liczba chorób współistniejących korelowała ze wskaźnikiem BODE, ale nie stwierdzono takiej korelacji ze stopniem nasilenia obturacji oskrzeli. Chorzy z większą liczbą chorób współistniejących byli starsi, mieli wyższy wskaźnik masy ciała oraz, zgodnie z przewidywaniami, byli częściej hospitalizowani z przyczyn pozapłucnych.

Poniższa seria czterech publikacji:

- Dabrowska M, Kolasa A, Zukowska M, Lesiński J, Domagała-Kulawik J, **Maskey-Warzechowska M**, Krenke R, Rowiński O, Chazan R. Analysis of solitary pulmonary nodules found in chest radiograms. *Pneumonol Alergol Pol.* 2009;77(1):37-42.
- Dabrowska M, Zukowska M, Krenke R, Domagała-Kulawik J, **Maskey-Warzechowska M**, Bogdan J, Pacho R, Chazan R. Simplified method of dynamic contrast-enhanced computed tomography in the evaluation of indeterminate pulmonary nodules. *Respiration.* 2010;79(2):91-6.
- Dabrowska M, Krenke R, Korczynski P, **Maskey-Warzechowska M**, Zukowska M, Kunikowska J, Orłowski T, Chazan R. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced computed tomography and positron emission tomography with 18-FDG in identifying malignant solitary pulmonary nodules *Medicine (Baltimore).* 2015;94(15):e666.
- Dabrowska M, Przybyło Z, Zukowska M, Kobylecka M, **Maskey-Warzechowska M**, Krenke R. Should we be concerned about the doses of ionizing radiation related to diagnostic and follow-up imaging in patients with solitary pulmonary nodules? *Radiat Prot Dosimetry.* 2018 1;178(2):201-207.

stanowi syntezę mojego zainteresowania chorobami obturacyjnymi płuc, diagnostyką obrazową oraz chorobami współistniejącymi w POChP. Pierwsza praca w mojej karierze naukowej (**Maskey-Warzechowska M**, Domagała-Kulawik J, Rubinsztajn R, Chazan R. Lung cancer in COPD - a clinical analysis. *Pol Arch Med Wewn.* 2002;108(2):769-75) analizowała obraz kliniczny raka płuca u chorych na POChP. Powyższe cztery publikacje dotyczyły diagnostyki pojedynczego guzka płuca oraz przydatności badań obrazowych do oceny jego złośliwego lub łagodnego charakteru. Pierwsze badanie wykazało, że pojedynczy guzek płuca jest wykrywany w 2,2% rutynowo wykonywanych konwencjonalnych radiogramów klatki piersiowej, a dalsza diagnostyka wykazuje, że ok. jedna piąta z tych guzków (21%) ma charakter złośliwy. Celem drugiego z wymienionych powyżej badań była ocena czułości i

swoistości uproszczonego schematu badania tomografii komputerowej z podaniem dożylnego środka kontrastującego (CECT) w ocenie charakteru pojedynczego guzka płuca. Zamiast konwencjonalnego schematu badania z czterokrotnym skanowaniem w ustalonych odstępach czasowych zastosowano schemat z dwukrotną oceną – po 30 sekundach i po 4 minutach od podania środka kontrastującego, co pozwoliło na zmniejszenie efektywnej dawki promieniowania, któremu poddany jest chory w czasie badania. Na podstawie uzyskanych wyników ustalono, że największą czułość i trafność diagnostyczną dla guzków nowotworowych uzyskuje się przyjmując wartość odcięcia dla różnicy stopnia wysycenia kontrastem na poziomie 20 j. Hounsfielda. Badanie wykazało potwierdziliśmy wysoką czułość oraz wartość predykcijną wyniku ujemnego uproszczonego schematu CECT w diagnostyce guzków płuc.

Kolejna praca porównywała dokładność diagnostyczną CECT i pozytonowej tomografii emisyjnej z fluorodeoksyglukozą (^{18}F FDG-PET) w ocenie charakteru pojedynczego guzka płuca. Wykazano, że dokładność diagnostyczna ^{18}F FDG-PET przewyższa dokładność diagnostyczną CECT w ocenie guzków złośliwych, natomiast CECT cechowało się wysoką czułością oraz negatywną wartością predykcijną. W ostatnim z czterech przytoczonych badań analizie poddano dawki promieniowania jonizującego, na które narażony jest chory w czasie diagnostyki i monitorowania pojedynczego guzka płuca. Średnia efektywna dawka promieniowania jonizującego przypadająca na jednego chorego w czasie diagnostyki/monitorowania pojedynczego guzka płuca wynosiła 33,9 mSv, co stanowiło ekspozycję prawie 14-krotnie wyższą niż roczna ekspozycja związana z promieniowaniem tła oraz równowartość ekspozycji, na jaką narażony jest chory w czasie wykonywania prawie 1700 konwencjonalnych radiogramów klatki piersiowej. Potwierdza to konieczność ścisłego monitorowania dawki promieniowania u wszystkich chorych, u których wykonuje się badania związane z promieniowaniem jonizującym w celu zmniejszenia ryzyka karcynogenezy.

PRZYNALEŻNOŚĆ DO TOWARZYSTW NAUKOWYCH

- 1/ Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (od 2001), w tym przynależność do:
 - Sekcji Chorób Obturacyjnych,
 - Sekcji Fizjopatologii Oddychania
 - Sekcji Chorób Śródmiąższowych
- 2/ European Respiratory Society (od 2001)

RECENZJE

1/ Recenzje manuskryptów na prośbę redakcji następujących czasopism:

- Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej
- BMC Pulmonary Medicine
- Heart and Lung
- Expert Review of Respiratory Medicine
- Journal of Otolaryngology and Rhinology

2/ Recenzja 2 prac magisterskich studentów Wydziału Pielęgniarstwa WUM

DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA I ORGANIZACYJNA

1/ Dydaktyka dla studentów:

- prowadzenie zajęć praktycznych i seminariów dla studentów III roku I WL (choroby wewnętrzne) oraz dla studentów IV i V roku I WL i studentów VI roku II WL (choroby płuc)
- organizacja i prowadzenie zajęć fakultatywnych z zakresu chorób płuc dla studentów I WL
- współpraca w realizacji projektów naukowych ze studentami ze Studenckiego Koła Naukowego „Alveolus“ działającego przy Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii WUM
- planowanie i nadzór organizacyjny nad zajęciami dla studentów VI roku I i II WL (choroby płuc)
- członek Rady Pedagogicznej VI roku II WL
- członek Wydziałowego Zespołu ds. Jakości Kształcenia (druga kadencja)
- średnia ocen w ankiecie studenckiej z ostatnich 5 lat: 4,9 w skali 5 punktowej
- autor rozdziałów nt. przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w dwóch kolejnych wydaniach skryptu dla studentów

2/ Dydaktyka dla lekarzy

- wykłady z zakresu badań czynnościowych układu oddechowego, diagnostyki i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz zasad postępowania w ostrej niewydolności oddychania na kursach dla lekarzy specjalizujących się w dziedzinie chorób płuc i w dziedzinie alergologii
- wykładowca na konferencjach szkoleniowych dla lekarzy internistów oraz pulmonologów

- wykładowca na spotkaniach warszawskiego oddziału Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Alergologii
- autor rozdziałów nt. przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, zapaleń płuc oraz chorób śródmiąższowych płuc w monografiach dla lekarzy podsatwej opieki zdrowotnej
- kierownik specjalizacji I lekarza w trakcie specjalizacji z chorób wewnętrznych

3/ Działalność organizacyjna

- organizacja kursów z zakresu fizjopatologii oddychania dla lekarzy specjalizujących się w dziedzinie chorób płuc
- organizacja 3 konferencji polsko-francuskich poświęconych chorobom płuc
- organizacja 3 krajowych konferencji Polskiej Grupy European Respiratory Society
- organizacja 3 krajowych konferencji szkoleniowych poświęconych alergii oraz chorobom obturacyjnym płuc
- członek założycielski oraz sekretarz Stowarzyszenia „Pneumologie France Pologne“
- członek Zarządu Głównego Stowarzyszenia „Zdrowe Płuca“

4/ Działalność na rzecz Uczelni

- członek Rady Wydziału I Wydziału Lekarskiego WUM jako przedstawiciel nauczycieli akademickich niebędących samodzielnie pracownikami naukowymi (druga kadencja)
- członek Wydziałowego Zespołu ds Jakości Kształcenia (druga kadencja)

NAGRODY ZA DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWĄ I DYDAKTYCZNA

1/ nagroda zespołowa naukowa II st. Rektora WUM za cykl publikacji dotyczących rozpoznawania raka płuca, 2006

2/ nagroda zespołowa naukowa I st. Rektora WUM za cykl prac dotyczących poszukiwania nowych markerów w diagnostyce różnicowej chorób układu oddechowego, 2010

3/ nagroda zespołowa naukowa III st. Rektora WUM za współautorstwo cyklu publikacji dotyczących badań nad zapaleniem dróg oddechowych oraz diagnostyką pojedynczych guzków płuc, 2011

4/ dyplom Rektora WUM za współautorstwo monografii pt. „Pneumonologia i alergologia. Badania diagnostyczne i postępowanie” oraz „Pneumonologia i

1

alergologia. Wybrane jednostki chorobowe” uhonorowane nagrodą zespołową dydaktyczną I st. Rektora WUM, 2011

5/ nagroda zespołowa dydaktyczna I st. Rektora WUM za współautorstwo monografii w dwóch tomach pt. „Pneumonologia – wybrane jednostki chorobowe, t. 1” i Pneumonologia – badania diagnostyczne i leczenie, t. 2”, 2015

6/ nagroda zespołowa dydaktyczna I st. Rektora WUM za współautorstwo monografii pt. „Standardy diagnostyczno-terapeutyczne w chorobach układu oddechowego – wskazówki praktyczne”, 2016

7/ nagroda naukowa zespołowa II st. Rektora WUM za współautorstwo prac pt. „*Pleural effusion in Meigs' syndrome – transudate or exudate? Systematic review of the literature*” oraz „*Diagnostic accuracy of contrast enhanced computed tomography and positron emission tomography with 18-FDG in identifying malignant solitary pulmonary nodules*”, 2016

GRANTY

- wykonawca zadań badawczych w ramach umowy z przemysłem z firmą OncoArendi finansowanej z NCBIr pt. „Opracowanie kandydata na lek „first-in-class” w terapii idiopatycznego włóknienia płuc w oparciu o substancje czynne blokujące chitotriozydazę” (w trakcie realizacji od 2015)

- wykonawca zadań badawczych w ramach projektu finansowanego przez NCBIr pt. „Przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroba ogólnoustrojowa – największe zagrożenie XXI wieku” (2009-2013).

Marta Maskey-Nawacka