

UNIwersytet Medyczny  
w Białymstoku

Zakład Medycyny Wieku Rozwojowego  
i Pielęgniarstwa Pediatricznego

Kierownik Zakładu:

*Prof. dr hab. n. med.*

*Elżbieta Maciorkowska*

15-295 Białystok

ul. Szpitalna 37

tel. +48 (85) 686 50 65

tel./fax +48 (85) 686 50 68

e-mail: emaciorkowska@o2.pl

e-mail: emaczmwr@umb.edu.pl



MEDICAL UNIVERSITY  
OF BIALYSTOK

*Department of Developmental Period  
Medicine and Pediatric Nursing*

*Head of the Department:*

*Prof. Elżbieta Maciorkowska M. D.*

15-295 Białystok

37 Szpitalna Str., Poland

tel. +48 (85) 686 50 65

tel./fax +48 (85) 686 50 68

e-mail: emaciorkowska@o2.pl

e-mail: emaczmwr@umb.edu.pl

Białystok, dn. 06.04.2021 r.

Ocena rozprawy doktorskiej

lek. med. **Honoraty Marczak**

pt.: „**Ocena przebiegu przetrwałego tachypnoe niemowląt z uwzględnieniem wyników badań czynnościowych układu oddechowego oraz wybranych markerów biochemicznych**”.

Przewlekłe tachypnoe niemowląt (PTN) pod nazwą którego kryje się wiele jednostek chorobowych zostało zdefiniowane stosunkowo niedawno. Choroba ujawnia się w okresie noworodkowym, a niektóre objawy takie jak zaburzenia czynności płuc, upośledzona tolerancja wysiłku mogą utrzymywać się przez wiele lat. Nieznane są czynniki przyczynowe wywołujące chorobę oraz powstające zaburzenia czynności płuc, brak jest schematów leczenia, a odległe jej następstwa są nieznane.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarz medycyny Honoraty Marczak pt.: „**Ocena przebiegu przetrwałego tachypnoe niemowląt z uwzględnieniem wyników badań czynnościowych układu oddechowego oraz wybranych markerów biochemicznych**” dotyczy jak najbardziej mało poznanego, aktualnego i zarazem trudnego problemu klinicznego. Ocena przebiegu PTN z uwzględnieniem wyników badań czynnościowych układu oddechowego, wybranych markerów biochemicznych ważnych w patogenezie choroby oraz wpływu leków na przebieg schorzenia jest bardzo szerokim opracowaniem mało poznanego problemu klinicznego łączącego w sobie aspekty naukowe i praktyczne jakże ważne w praktyce lekarza klinicysty.

Dużym atutem pracy jest jej prospektywny charakter, co pokazało, iż w przypadku pacjentów z utrzymującymi się objawami klinicznymi i obecnymi odchyleniami w badaniach czynnościowych układu oddechowego podjęta próba terapeutyczna daje korzyści z zastosowanego wziewnego leczenia rozszerzającego oskrzela oraz przeciwzapalnego w zakresie ustępowania objawów klinicznych i poprawy funkcji układu oddechowego z oceną efektów jego leczenia w sposób systematyczny. Z punktu lekarza praktyka opiekującego się dziećmi z PTN praca ma kolosalne znaczenie, iż pokazuje, że uzyskana skuteczność zastosowanej terapii wskazuje na zasadność podejmowania terapii u wszystkich chorych, u których są objawy kliniczne choroby.

Wartym podkreślenia jest również fakt, iż Doktorantka dokonała oceny przebiegu PTN na dużej grupie badanej z uwzględnieniem badań czynnościowych oceniających funkcję układu oddechowego w sposób kompleksowy, w kilku punktach czasowych. Jest to pierwsza praca w której wykorzystano oscylometrię impulsową, test wypłukiwania azotu metodą wielokrotnych oddechów, ocenę zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla oraz ocenę sprawności układu oddechowego u dzieci z PNT przeprowadzonej z użyciem testu 6-minutowego chodu.

Rozprawa doktorska obejmuje 113 stron maszynopisu, w tym 31 tabel, 8 rycin, 142 pozycje piśmiennictwa oraz 2 załączniki.

Układ pracy jest typowy dla rozprawy doktorskiej i zawiera wstęp, cel pracy materiał i metody, wyniki badań, dyskusję, wnioski, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz bibliografię.

Wstęp mieszczący się na 17 stronach maszynopisu przybliży czytelnikowi problem śródmiąższowych zapaleń płuc wieku dziecięcego. Autorka wskazuje na heterogenność schorzenia, brak dokładnych danych epidemiologicznych oraz nieznaną etiologię. Omawia procesy patologiczne zachodzące w ŚChP oraz mało specyficzny obraz kliniczny choroby co utrudnia postawienie właściwego rozpoznania klinicznego. W zamieszczonych tabelach we wstępie Doktorantka przedstawia kryteria stosowane w rozpoznawaniu śródmiąższowej choroby płuc oraz klasyfikację ŚChP występujących w wieku niemowlęcym i wczesnodziecięcym oraz u dzieci starszych według Deutsch i wsp. Szczegółowo omawia przetrwałe tachypnoe niemowląt, hiperplazję komórek neuroendokrynnych wieku niemowlęcego oraz płucną śródmiąższową glikogenozę uwzględniając obraz kliniczny, badania obrazowe, inne badania pomocnicze, leczenie oraz rokowanie w oparciu o dostępne piśmiennictwo.

Wstęp napisany jest bardzo przystępnie i stanowi dobre wprowadzenie czytelnika do badań prowadzonych przez Doktorantkę. Temat rozprawy doktorskiej jest bardzo wartościowy i zasługuje na uwagę zarówno z punktu naukowego jak i lekarza praktyka.

Celem prowadzonych badań była:

- Ocena częstości i typu zaburzeń wentylacyjnych oraz zaburzeń wymiany gazowej u dzieci z przetrwałym tachypnoe niemowląt
- Ocena wpływu leczenia rozszerzającego oskrzela i przeciwzapalnego na przebieg choroby
- Oceną uszkodzenia bariery pęcherzykowo-włośniczkowej na podstawie identyfikacji w surowicy wybranych wskaźników biochemicznych

- Ocena stężenia w surowicy substancji wydzielniczych przez komórki neuroendokrynne jako potencjalnych wskaźników hiperplazji i aktywności tych komórek

Materiał do badań stanowiła grupa 115 pacjentów. Grupę badaną stanowiło 55 dzieci objętych opieką Kliniki Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu przetrwałego tachypnoe niemowląt. Były to dzieci w wieku powyżej 1 miesiąca życia i poniżej 18 roku życia, u których postawiono rozpoznanie PTN na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego. Z grupy badanej wyłączeni zostali pacjenci u których rozpoznano inną przewlekłą chorobę układu oddechowego, w ciągu ostatnich 6 tygodni przebyli zakażenie dolnych dróg oddechowych lub stwierdzone były wrodzone malformacje układu oddechowego. Grupę kontrolną stanowiło 60 zdrowych dzieci. Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną WUM (KB/118/2018 i AKBE/151/2018).

Pacjenci z grupy badanej byli oceniani trzykrotnie – wyjściowo oraz po 6 i 12 miesiącach. W zależności od wieku i współpracy, w tym czasie wykonano również badania czynnościowe układu oddechowego. U chorych u których stwierdzono w badaniach czynnościowych układu oddechowego zaburzenia oraz objawy kliniczne podejmowano próbę leczenia wziewnego z oceną odpowiedzi na leczenie (ocena wyników badań czynnościowych, nasilenie objawów klinicznych). W czasie włączenia do badań dzieciom z grupy badanej i kontrolnej pobrano krew celem oceny w surowicy stężenia markerów biochemicznych.

Wyniki badań Doktorantka zamieściła na 27 stronach maszynopisu podając szczegółową charakterystykę kliniczną grupy badanej oraz zestawienie parametrów oceny klinicznej w poszczególnych punktach czasowych. Przeprowadzoną ocenę badań czynnościowych układu oddechowego Doktorantka porównała w grupie dzieci z PTN z grupą kontrolną a wartości uzyskane w badaniach czynnościowych zestawiała w trzech punktach czasowych.

W badaniu spirometrycznym u dzieci z PTN stwierdzano niższe wartości FVC, FEV1 oraz wskaźnik pseudo-Tiffeneau w porównaniu do dzieci zdrowych, jednak różnica nie była istotna statystycznie. W trakcie rocznej obserwacji stwierdzono istotny statystycznie wzrost wartości FVC oraz FEV1 u dzieci z PTN w trzech punktach czasowych.

Zmierzone parametry w badaniu bodyplezmiograficznym wykazały istotnie statystycznie większą objętość zalegającą oraz stosunek RV do TLC u dzieci z rozpoznaniem PTN w porównaniu do dzieci zdrowych. Istotnie większy był również opór specyficzny dróg oddechowych w grupie dzieci chorych. Większe były również istotnie różnice między całkowitą pojemnością płuc i czynnościową pojemnością zalegającą w grupie badanej. W trakcie rocznej obserwacji stwierdzono przede wszystkim istotne obniżenie się objętości zalegającej, wskaźnika RV%TLC oraz specyficznego oporu dróg oddechowych.

Wykonana oscylometria impulsowa oceniająca właściwości obwodowych dróg oddechowych wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w zakresie rezystencji dróg oddechowych R5, częstotliwości rezonansowej i pola reaktancji. W czasie rocznej obserwacji wykazano istotne zmniejszenie się obszaru reaktancji.

Przeprowadzona ocena skuteczności leczenia, przyjętego zgodnie ze schematem, na podstawie oceny klinicznej wykazała istotny spadek liczby oddechów w trakcie leczenia. Istotnie zmniejszyła się również liczba dzieci u których stwierdzano tachypnoe, duszność oraz

nieprawidłowe zmiany oddechowe, jak też liczba dzieci u których występowały zaburzenia tolerancji wysiłku.

W kolejnych tabelach i rycinach Doktorantka prezentuje uzyskane parametry w badaniach czynnościowych układu oddechowego, które uległy również poprawie, a w szczególności w zakresie wskaźników mierzonych w badaniu bodypletyzmo graficznym oraz w oscylometrii impulsowej.

Przeprowadzona ocena biomarkerów wykazała w grupie dzieci z PTN stężenie glikoproteiny KL-6 istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w uzyskanych wartościach stężeń pozostałych oznaczanych markerów.

Dyskusja licząca 19 stron maszynopisu jest zwarta i stanowi podsumowanie wyników badań własnych oraz odniesienia ich do danych literaturowych. Autorka dzieli ją na trzy zasadnicze części. Część pierwsza omawia obraz kliniczny przetrwałego tachypnoe niemowląt poszerzony o wywiad rodzinny, udział czynników genetycznych oraz choroby współistniejące, wśród których Doktorantka wymienia chorobę refleksową zdiagnozowaną u 30% dzieci w okresie niemowlęcym.

Część druga dyskusji omawia wyniki badań czynnościowych układu oddechowego, które zostały wykonane u badanych dzieci z PTN bez sedacji, które konfrontuje z badaniami innych autorów. W oparciu o wyniki badań własnych zarówno klinicznych jak czynnościowych wykonywanych w półrocznych odstępach Doktorantka podkreśla wycofywanie się objawów klinicznych w czasie rocznej obserwacji, a także obserwowaną poprawę parametrów wentylacyjnych ze szczególnym podkreśleniem roli bodypletyzmo grafii oraz badań spirometrycznych.

Kolejna część dyskusji dotyczy oceny skuteczności leczenia własnych pacjentów z przetrwałym tachypnoe niemowląt w konfrontacji ze skromnymi danymi literaturowymi. Przeprowadzona praca pokazuje wyniki prospektywnych badań według zaproponowanego schematu leczenia i dokonanej systematycznej oceny jego efektów uwzględniając parametry oceny klinicznej poparte wynikami badań czynnościowych układu oddechowego. Doktorantka podsumowując tę część dyskusji zaznacza, iż było to pierwsze badanie prospektywne do którego włączona została duża grupa dzieci leczona według zaplanowanego schematu, gdzie efekty leczenia oceniane były o zdefiniowane kryteria poprawy, jednak ograniczeniem prowadzonych badań było brak randomizacji i zaślepienia badań.

Część trzecia, ostatnia dyskusji poświęcona jest roli wybranych biomarkerów w przewlekłym tachypnoe niemowląt, które wydzielane są do krwioobiegu w przypadku uszkodzenia bariery pęcherzykowo-włośniczkowej. Doktorantka wykazała, iż brak podwyższonego stężenia w surowicy substancji będących wskaźnikami uszkodzenia bariery pęcherzykowo-włośniczkowej, co dodatkowo w połączeniu z brakiem upośledzenia zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla nie wskazuje, aby w PTN dochodziło do uszkodzenia bariery pęcherzykowo-włośniczkowej.

Pracę kończy cztery wnioski podsumowujące wyniki pracy będące odpowiedzią na postawione cele pracy.

W podsumowaniu stwierdzam, że powierzona mi do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych lek med. **Honoraty Marczak** pt.: „**Ocena przebiegu przetrwałego tachypnoe niemowląt z uwzględnieniem wyników badań czynnościowych**

**układu oddechowego oraz wybranych markerów biochemicznych”** spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach 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).

Wnoszę zatem do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek med. Honoraty Marczuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

**Ze względu na innowacyjność badań, wartość merytoryczną pracy, Jej przydatność naukową i kliniczną oraz wyjątkowo dużą staranność w prowadzeniu i czytelnym opracowaniu wyników badań wnioskuję o wyróżnienie pracy.**

Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Maciorkowska

KIEROWNIK  
Zakładu Medycyny Wieków Rozwojowego  
i Pielęgniarstwa Pediatrycznego

*prof. dr hab. n. med. Elżbieta Maciorkowska*