

RECENZJA

Rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

Lek. Honoraty Marczak

Ocena przebiegu przetrwałego tachypnoe niemowląt z uwzględnieniem wyników badań czynnościowych układu oddechowego oraz wybranych markerów biochemicznych

Przetrwałe tachypnoe niemowląt (PTN) należy do grupy rzadkich chorób wieku dziecięcego jakimi są śródmiąższowe choroby płuc (ŚChP). Zwykle podejrzenie ŚChP stawiane jest na podstawie obrazu klinicznego, obejmującego przyspieszony oddech, duszność, kaszel, upośledzenie tolerancji wysiłku oraz zaburzenia przyrostu lub utrata masy ciała dziecka które to objawy są zróżnicowane w zależności od wieku dziecka i stopnia zaawansowania choroby.

Przetrwałe tachypnoe niemowląt, najczęściej rozpoznawane wśród najmłodszych dzieci, jest chorobą zdefiniowaną stosunkowo niedawno i obejmującą kilka jednostek chorobowych podobnych w obrazie klinicznym i radiologicznym ale o odmiennych cechach zmian histopatologicznych struktury płuc. Najczęstszym schorzeniem zaliczanym do PTN jest hiperplazja komórek neuroendokrynych wieku niemowlęcego (neuroendocrine cell hiperplasia of infancy, NEHI). Choroba ujawnia się zwykle w wieku niemowlęcym, a do najczęstszych objawów należy tachypnoe, duszność, hipoksemia oraz trzeszczenia. PTN wyróżnia stosunkowo łagodny przebieg kliniczny, lecz niektóre nieprawidłowości, takie jak zaburzenia czynności płuc i upośledzenie tolerancji wysiłku, mogą utrzymywać się wiele lat.

Charakterystyczne jest, że dotychczas nie udało się zidentyfikować czynników przyczynowych, podobnie niepełna wiedza charakteryzuje ocenę czynności płuc w przebiegu choroby, nie opracowano również ujednoczonych metod leczenia, niewiele jest również obserwacji długoterminowych losów chorych. Wydaje się więc, że wszystkie wymienione elementy w sposób naturalny stały się zachętą dla lek. Honoraty Marczak do podjęcia badań i próby oceny przebiegu PTN u dzieci oraz na ich podstawie przygotowania rozprawy na stopień doktora nauk medycznych.

Praca posiada układ typowy dla rozprawy doktorskiej i zawarta jest na 113 stron podzielonych stronach podzielonych na następujące rozdziały: wstęp, założenia i cel pracy,

materiał i metody, wyniki, omówienie, wnioski i piśmiennictwo. Całość poprzedzona jest spisem rycin i tabel, wykazem stosowanych w pracy skrótów oraz streszczeniem w języku polskim i angielskim.

We „Wstępie” autorka charakteryzuje śródmiąższowe choroby płuc u dzieci, uwzględniając kryteria stosowane w ich rozpoznawaniu oraz aktualną klasyfikację. Zgodnie z propozycją ekspertów europejskich, wprowadza termin „przetrwałe tachypnoe niemowląt” dla całej grupy szczegółowo przez nią opisywanych „specyficznych jednostek chorobowych o nieznanej etiologii”, do których zalicza się hiperplazję komórek neuroendokrynnych wieku niemowlęcego (*neuroendocrine cell hiperplasia of infancy* - NEHI), płucną śródmiąższową glikogenozę (*pulmonary interstitial glycogenosis*, PIG) oraz przetrwałe tachypnoe niemowląt (*persistent tachypnoe of infancy*, PTI). W tym rozdziale zostały również omówione metody diagnostyczne mające zastosowanie w ŚChP, ze szczególnym uwzględnieniem badań czynnościowych płuc oraz badania istotnych diagnostycznie markerów biochemicznych.

W kolejnym rozdziale „Założenia i cel pracy” autorka uzasadnia podjęcie badań, podkreślając, iż dotychczas nie zidentyfikowano czynników wywołujących chorobę, niewiele jest prac oceniających istotę zaburzeń czynności płuc, brak jest schematów leczenia PTP a także nie są opisane jej długoterminowe następstwa. W celu realizacji celów przeprowadzonego badania formułuje cztery szczegółowe pytania badawcze.

W rozdziale „Materiał i metody” lek. Honorata Marczak charakteryzuje badaną grupę 55-ciu dzieci w wieku od 2 m.ż do 18-tego r.ż., u których na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego, wyników badania płuc z użyciem tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT) oraz w części przypadków biopsji płuc rozpoznano przetrwałe tachypnoe niemowląt. Dzieci te były objęte opieką Kliniki Pneumonologii i Alergologii Wzrostu Dziecięcego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Grupę kontrolną stanowiło 60 dzieci zdrowych (w odpowiadającym grupie badanej przedziale wiekowym).

Autorka przedstawia również założenia metodologiczne pracy, obejmujące trzykrotnie przeprowadzaną ocenę kliniczną (początkowa, po 6 i 12 miesiącach) oraz czynnościową płuc (spirometria oraz próba odwracalności obturacji, badania bodypletyzmoграфiczne, oscylometria impulsowa, test wyflukiwania azotu metodą wielokrotnych oddechów, pomiar pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla, 6-cio minutowy test chodu, badanie stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym). U dzieci u których stwierdzano zaburzenia w badaniach czynności układu oddechowego i /lub występowanie objawów klinicznych choroby

włączano leczenie zgodnie z przyjętym protokołem przewidującym w I etapie leki rozszerzające oskrzela, a przy braku ich skuteczności przez okres 6 tygodni w II etapie dołączenie glikokortykosterydów wziewnych. Ocenę skuteczności leczenia II etapu następowała po kolejnych 12-tu tygodniach (oceny I i II etapu dokonywano zgodnie z założonymi kryteriami). Badanym dzieciom na wizycie początkowej, w dniu włączenia do badania pobierano krew celem oznaczenia w surowicy stężenia wybranych markerów biochemicznych. U dzieci włączonych do grupy kontrolnej jednorazowo przeprowadzono badania czynnościowe układu oddechowego oraz badanie stężenia markerów biochemicznych w surowicy krwi.

Badania przeprowadzono w latach 2018 – 2020, a protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego – decyzje o numerach: KB/118/2018 i AKBE/151/2018. Cel i przebieg badania został objaśniony każdemu opiekunowi prawnemu oraz starszym dzieciom w formie ustnej i pisemnej. Od każdego opiekuna prawnego i dzieci powyżej 16 r.ż. uzyskano świadomą zgodę na udział w badaniu.

Kolejny rozdział pracy zawiera wyniki badań. W porównaniu do dzieci zdrowych, w grupie badanej w badaniu spirometrycznym stwierdzono niższe wartości natężonej pojemności życiowej (FVC), nasilonej pierwszosekundowej objętości wydechowej (FEV1) oraz wskaźnika pseudo-Tiffeneau. Z kolei w badaniu bodypletyzmo graficznym odnotowano istotnie wyższe wartości objętości zalegającej (RV), wskaźnika RV/TLC) i oporu specyficznego dróg oddechowych (sRaw). Właściwości obwodowych dróg oddechowych oceniane w badaniu oscylometrii impulsowej wykazały istotną różnicę między grupami w zakresie rezystancji dróg oddechowych przy częstotliwości 5Hz (resistance at 5Hz, R5), częstotliwości rezonansowej (resonant frequency, Fres) i pola reaktancji (reactance area, AX). Wymienione parametry były istotnie wyższe w grupie badanej. Odnotowano ponadto istotne różnice w grupie badanej i kontrolnej między parametrami oceniającymi równomierność dystrybucji wentylacji płuc. Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO) była powyżej normy u 90,9% badanych dzieci. U dzieci z grupy PTN dystanse w teście 6-minutowego chodu były w normie wiekowej.

W grupie 26 chorych u których zgodnie z przyjętymi kryteriami włączono leczenie, odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie liczby dzieci z tachypnoe oraz dusznością, a także obserwowano u części z nich ustąpienie lub ograniczenie obszaru wysłuchiwanego

trzeszczeń oraz poprawę w zakresie tolerancji wysiłku. Poprawie uległy również parametry oceniane w badaniach czynnościowych układu oddechowego, szczególnie w zakresie wskaźników mierzonych w badaniu bodypletyzmo graficznym oraz w oscylometrii impulsowej. W grupie dzieci z PTN stężenie glikoproteiny KL-6 było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami w uzyskanych wartościach stężeń pozostałych oznaczanych markerów.

W rozdziale „ Omówienie” autorka analizuje i poddaje dyskusji wyniki poszczególnych przeprowadzonych badań. Zwraca uwagę, że wykazanie dużej czułości i swoistości obrazu tomografii klatki piersiowej w połączeniu z objawami klinicznymi, pozwala na rozpoznawanie PTN w większości bez rozpoznania histopatologicznego (w badanym materiale 25.5% przypadków z takim potwierdzeniem). Ciekawa jest również dyskusja wyników badań czynności układu oddechowego, ponieważ badania autorki obejmują najszerszy z dotychczasowych zakres badań. Oryginalnie jest również przedstawiona i przedyskutowana koncepcja zaproponowanego leczenia, w kontekście najczęściej występujących chorób obturacyjnych – astmy i POChP. Autorka omówiła także rolę biomarkerów , które są wydzielane w przypadku uszkodzenia bariery pęcherzykowo-włośniczkowej.

W rozdziale „Wnioski” lek. Honorata Marczak odpowiada na szczegółowe pytania zawarte w celu pracy. Autorka stwierdza, że zaburzenia czynności układu oddechowego dotyczą większości dzieci z PTN a dominującym zaburzeniem jest obturacja w obwodowym odcinku oskrzeli. Istotne jest, że obecność zaburzeń wentylacyjnych nie przyczynia się do upośledzenia wymiany gazowej ocenianej za pomocą pomiaru zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla. Autorka stwierdza również, że dzieci u których stwierdzane są objawy kliniczne i/lub upośledzenie funkcji układu oddechowego leczenie rozszerzające oskrzela i przeciwzapalne przynosi poprawę kliniczną i poprawę wyników badań czynnościowych płuc. Ponadto autorka zauważa, że brak uszkodzenia zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla w połączeniu z brakiem podwyższonego stężenia w surowicy substancji będących wskaźnikami uszkodzenia bariery pęcherzykowo-włośniczkowej nie wskazuje, aby w PTN dochodziło do uszkodzenia bariery pęcherzykowo-włośniczkowej. Podobnie u dzieci z neuroendokrynną hiperplazją wieku niemowlęcego, nie stwierdza się w surowicy zwiększonego stężenia substancji wydzielanych przez te komórki, co wskazuje że nie są one przydatne w ocenie przebiegu klinicznego choroby.

Piśmiennictwo do którego odnosi się autorka obejmuje ogółem 142 pozycji, cytowane prace są zamieszczone w porządku uwzględniającym kolejność ich użycia w tekście pracy i zgodnie z przyjętymi zasadami publikacji w czasopismach indeksowanych.

Podjęcie się przez lek. Honoratę Marczak realizacji trudnego i dotychczas nie analizowanego w tak szerokim zakresie problemu klinicznego, oryginalne założenia badawcze oraz sposób ich realizacji każą bardzo wysoko ocenić przedstawioną pracę. Projekt pracy obejmuje badanie roli wybranych czynników w patogenezie choroby, szczegółową ocenę kliniczną oraz w dotychczas nie przedstawianym zakresie kompleksową ocenę czynności układu oddechowego. Należy podkreślić, iż jest to pierwsza praca w której wykorzystano w takim zakresie możliwości badań czynności układu oddechowego oraz markerów procesu zapalnego w powietrzu wydychanym (badanie NO). Co jeszcze bardziej istotne, autorka proponuje algorytm leczenia którego skuteczność potwierdza zarówno w ocenie klinicznej jak w wynikach badań czynnościowych płuc u chorych dzieci. Należy również zauważyć, że ocena kliniczna i kompleksowa ocena funkcji układu oddechowego były prowadzone praktycznie w tej samej grupie chorych w kilku punktach czasowych w okresie 12 miesięcy, co również świadczy o konsekwencji i zaangażowaniu lek. Honoraty Marczak. Wysoką ocenę dodatkowo uzasadnia sposób formułowania problemów badawczych, widoczna dogłębna znajomość analizowanych zagadnień, sposób analizy wyników z doбором odpowiednich metod statystycznych, sposób prowadzenia dyskusji i wyważone formułowanie wniosków których liczba odpowiada liczbie szczegółowych pytań postawionych w celu pracy.

Wszystkie te elementy pozwalają bardzo wysoko ocenić pracę lek. Honoraty Marczak i uznać ją za wnoszącą istotny wkład w nowoczesną wiedzę medyczną. Na tą wysoką ocenę pracy nie wpływają nieliczne uwagi natury redakcyjnej – być może lepiej by brzmiało użycie zamiast „nomenklatura odnosząca się ...” określenia „nazewnictwo odnoszące się...” czy drobne błędy literowe np. „a także kontynuowanie szczepień ochronnych”, które w sposób oczywisty nie zmieniają w najmniejszym stopniu ogólnej, niezwykle wysokiej oceny pracy .

Dlatego też, uwzględniając wszystkie powyżej przedstawione elementy oceny rozprawy na stopień doktora nauk medycznych pt: **„Ocena przebiegu przetrwałego tachypnoe niemowląt z uwzględnieniem wyników badań czynnościowych układu oddechowego oraz wybranych markerów biochemicznych”** mogę stwierdzić, iż przedstawiona rozprawa doktorska 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. i ustawy z dnia 3 lipca 2018r. przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz.1669 z późn.zm.).

W związku z powyższym mam zaszczyt wnieść do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Honoraty Marczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie pragnę z pełnym przekonaniem wnioskować o wyróżnienie w/w rozprawy. Praca obejmuje szeroki zakres zagadnień badawczych, w tym dotychczas nie podejmowanych lub w podejmowanych w ograniczonym zakresie. Jest również pierwszą pracą, w której do kompleksowej oceny czynności układu oddechowego wykorzystano oscylometrię impulsową, test wyplukiwania azotu metodą wielokrotnych oddechów oraz ocenę zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla, niezależnie od tego że jest jedną z niewielu w których oceniono przebieg PTN z uwzględnieniem badań czynnościowych układu oddechowego. Należy podkreślić, że do badania włączono największą jak dotąd grupę dzieci. Autorka wykazała ponadto, iż w przypadku pacjentów z utrzymującymi się objawami klinicznymi i odchyleniami w badaniach czynnościowych układu oddechowego, warto podjąć próbę terapeutyczną, co potwierdzono zarówno w ocenie klinicznej jak i wykazanej poprawie funkcji układu oddechowego.

Z poważaniem

KIEROWNIK KLINIKI
Pneumologii

dr hab.n.med. Zbigniew Donlec, prof. nadzw.