

**Recenzja rozprawy na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych
i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

lek. Marii Wawszczak

Czynnościowa ocena obwodowych dróg oddechowych u dzieci z astmą

Przedłożona do recenzji praca doktorska lek. Marii Wawszczak pt.: „*Czynnościowa ocena obwodowych dróg oddechowych u dzieci z astmą*” została wykonana w Klinice Alergologii i Pneumonologii Wieku Dziecięcego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem promotora dr hab. n. med. Joanny Peradzyńskiej i promotora pomocniczego dr n.med. Agnieszki Strzelak.

Astma jest heterogenną i przewlekłą chorobą układu oddechowego, w której patogenezie istotną rolę odgrywa nasilenie zmian zapalnych w obwodowych drogach oddechowych. Ocena tych zmian wydaje się mieć szczególne znaczenie u dzieci ze względu na możliwość rozwoju czasowo zależnych i postępujących zmian struktury oskrzeli i niekontrolowanej astmy ciężkiej. Brak jest ujednoliconego standardu oceny funkcji obwodowych dróg oddechowych i otwartym pozostaje pytanie, która z dostępnych metod badań czynności układu oddechowego jest najbardziej przydatna w diagnostyce i monitorowaniu u dzieci chorych na astmę. Wydaje się, że powyższe przesłanki stały się bezpośrednią zachętą do podjęcia badań w omawianym zakresie przez lek. Marię Wawszczak.

Praca została przygotowana w oparciu o cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych i posiada układ typowy dla rozprawy doktorskiej. Zawarta jest na 85 stronach podzielonych na następujące rozdziały: wstęp, założenia i cele pracy, metodologia, publikacje, podsumowanie i wnioski. Całość poprzedzona jest wykazem skrótów i streszczeniami w języku polskim i angielski a uzupełnia ją dokumentacja formalna - zgoda komisji bioetycznej oraz oświadczenia współautorów publikacji.

W „Wstępie” autorka odwołuje się do aktualnych definicji i klasyfikacji astmy, omawia zasady leczenia przewlekłego i leczenia zaostrzeń a także charakteryzuje patofizjologię zmian w obwodowych drogach oddechowych u chorych na astmę. Istotną część rozdziału stanowi opis aktualnie dostępnych metod pozwalających na ocenę stanu czynnościowego dróg oddechowych – spirometrii, bodypletyzmografii, oscylometrii impulsowej (*impulse oscillometry*, IOS), metody wyplukiwania gazów w trakcie wielu oddechów (*nitrogen multi-*

breath washout test, N2MBW) oraz badania stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym. (*fractional exhaled nitric oxide*, FeNO). W kolejnym rozdziale „Założenia i cele pracy” autorka przedstawia główne cele pracy jakimi są ocena na podstawie przeglądu piśmiennictwa przydatności testu wypłukiwania azotu podczas wielokrotnych oddechów (N2MBW) oraz badania zmian w obwodowych drogach oddechowych u dzieci chorych na astmę przy zastosowaniu różnych metod oceny czynnościowej układu oddechowego.

W rozdziale „Metodologia” doktorantka określa zakres badań obwodowej strefy układu oddechowego w tym : spirometria, bodypletyzmografia, badanie stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym, oscylometria impulsowa, test wypłukiwania azotu podczas wielokrotnych oddechów. Precyzuje przy tym kryteria włączenia i wyłączenia z badania oraz kryteria oceny kontroli astmy i kryteria zaostrzenia choroby.

Do badania włączono dzieci w wieku 6-17 lat z rozpoznaną astmą o różnym stopniach kontroli i leczenia choroby pozostające pod stałą opieką Kliniki Pneumonologii i Alergologii Wieków Dziecięcego WUM oraz pacjentów hospitalizowanych w Klinice z powodu zaostrzenia astmy. Do badania zakwalifikowano wyłącznie pacjentów niewymagających tlenoterapii, zdolnych do wykonania badań czynnościowych układu oddechowego w trakcie zaostrzenia.

Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono z wykorzystaniem pakietu statystycznego Statistica 13.3 (StatSoft, Inc., Tulsa). Dane przedstawiono jako medianę oraz przedziały międzykwartylowe a do analiz użyto odpowiednio dobranych metod statystycznych.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (KB/86/2021).

Kolejny rozdział to zbiór publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej – na cykl publikacji składają się 3 prace o sumarycznym współczynniku wpływu IF=3,1, punktacja MNiSW =155.

W rozdziale „Podsumowanie i wnioski” omówiono wchodzące w skład cyklu publikacje. W pierwszej publikacji: Wawszczak M, Peradzyńska J. Zastosowanie metody wypłukiwania gazów w diagnostyce czynnościowej płuc u dzieci. *Pediatrica Polska*. 2017;92(5):588-593. MNiSW=15, dokonano analizy dostępnego piśmiennictwa wykazując, że ocena dystrybucji wentylacji metodą wypłukiwania gazów w trakcie wielu oddechów stanowi cenne narzędzie w diagnostyce i monitorowaniu dzieci chorych na astmę. Wyniki pracy wskazują na istotne znaczenie strefy pęcherzykowej w przebiegu klinicznym astmy oraz sugerują jej związek z ciężkością przebiegu choroby. Kolejna praca: Wawszczak M, Kulus M,

Peradzyńska J. Peripheral airways involvement in children with asthma exacerbation. *Clinical Respiratory Journal*. 2022;16(2):97-104. IF=1,7, punktacja MNiSW =70, zawierała ocenę funkcji obwodowych dróg oddechowych u dzieci z astmą stabilną oraz z zaostrzeniem choroby za pomocą różnych technik badań czynnościowych, w tym bodypletyzmografii, oscylometrii impulsowej, metody wyplukiwania gazów w trakcie wielu oddechów. Wykazano, że u dzieci z astmą stabilną występują istotne zaburzenia wentylacji w obwodowych oskrzelach, a nasilenie zmian koreluje ze stopniem ciężkości choroby. U pacjentów z zaostrzeniem astmy wykazano występowanie zarówno dysfunkcji obwodowych oskrzeli, jak i zaburzenia wentylacji w obrębie strefy pęcherzykowej. Wyniki sugerują, że aktywny proces zapalny obejmujący całe drogi oddechowe, w tym strefę pęcherzykową odgrywa istotną rolę w zaostrzeniu astmy. W trzeciej publikacji: Wawszczak M, Kulus M, Peradzyńska J. Diagnostic accuracy of peripheral lung function measurements in paediatric asthma control assessment: a pilot study. *Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2023;40(6):772-77. IF=1,4, punktacja MNiSW =70, analizowano funkcję obwodowych dróg oddechowych u dzieci z astmą niekontrolowaną oraz przydatność poszczególnych parametrów czynnościowych obwodowych dróg oddechowych w monitorowaniu kontroli astmy u dzieci. U dzieci z astmą niekontrolowaną wykazano większe nasilenie zaburzeń czynnościowych obwodowych dróg oddechowych niż u dzieci z dobrze kontrolowaną chorobą. Największą czułość w identyfikacji chorych na astmę niekontrolowaną wykazano dla parametru metody wyplukiwania gazów w trakcie wielu oddechów przedstawiającego zaburzenie dystrybucji wentylacji w strefie pęcherzykowej, natomiast największą swoistością wykazała się częstotliwość rezonansowa mierzona za pomocą oscylometrii impulsowej oraz wskaźnik klirensu płuc (LCI) oceniony za pomocą metody wyplukiwania gazów w trakcie wielu oddechów. Na tej podstawie autorzy wnioskują, że u dzieci z astmą obecność zaburzeń dystrybucji wentylacji w strefie pęcherzykowej będzie sugerować brak kontroli objawów, natomiast uzyskanie prawidłowej wartości częstotliwości rezonansowej oraz wskaźnika LCI wskazuje na stabilny przebieg choroby.

W podsumowaniu doktorantka przedstawia wnioski wypływające z przeprowadzonych badań stwierdzając, że obwodowa strefa układu oddechowego odgrywa istotną rolę w przebiegu klinicznym astmy a nasilenie zmian w tej lokalizacji koreluje zarówno z ciężkością choroby, jak i stopniem kontroli objawów. U dzieci z zaostrzeniem astmy zaburzenia dystrybucji wentylacji płuc występują nie tylko w strefie przewodzącej, ale również w strefie pęcherzykowej. Wyniki te wskazują i potwierdzają, że istotnym celem terapeutycznym w leczeniu astmy są najdalej położone drogi oddechowe oraz strefa pęcherzykowa. U dzieci



wskaźnik klirensu płuc (LCI) jest przydatnym parametrem w ocenie ciężkości astmy i jej kontroli a parametry LCI, Sacin oraz Fres wykazują najwyższą wartość diagnostyczną w identyfikacji chorych z brakiem kontroli objawów. Ze względu na złożoną patofizjologię oraz fakt, że każda z zastosowanych metod ocenia różne aspekty czynności układu oddechowego, bardziej kompleksową i wiarygodną ocenę obwodowych dróg oddechowych zapewnia połączenie różnych technik badawczych..

Podsumowanie:

Podjęcie się przez lek. Marię Wawszczak badań których wyniki stały się podstawą przedstawianej rozprawy doktorskiej, uważam za ważne zarówno z punktu widzenia naukowego jak i praktycznego. Cechują się one innowacyjnością metodologiczną a wnioski wynikające z prezentowanych badań są dobrze udokumentowane. Praca wzbogaca istniejący stan wiedzy a jej wyniki mogą mieć istotne znaczenie dla dalszych badań naukowych i praktyki klinicznej. Wszystkie te elementy pozwalają bardzo wysoko ocenić pracę lek. Marii Wawszczak i uznać ją za wnoszącą istotny wkład we współczesną wiedzę medyczną. Dlatego też, uwzględniając wszystkie powyżej przedstawione elementy oceny rozprawy na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu lek. Marii Wawszczak pt.: *„Czynnościowa ocena obwodowych dróg oddechowych u dzieci z astmą”* stwierdzam, iż przedstawiona rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). W związku z powyższym mam zaszczyt wnieść do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Marii Wawszczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie uwzględniając znaczący naukowy wkład doktorantki potwierdzony odpowiednimi publikacjami jak i praktyczne znaczenie pracy wnioskuję o jej wyróżnienie. Wyniki przeprowadzonych badań potwierdzają że połączenie technik badawczych zwiększa w możliwości wczesnej identyfikacji zmian w czynności układu oddechowego, co wraz z oceną kliniczną pozwala na zastosowanie terapii poprawiającej kontrolę choroby, ograniczenie ryzyka jej niekorzystnego rozwoju a w efekcie poprawę jakości życia dzieci chorych na astmę.