



Poznań, 28. grudnia 2022 roku.

Dr hab. med. Jarosław Szydłowski
62-020 Swarzędz, ul. Spokojna 10
e-mail. szydlowski@ump.edu.pl

Recenzja

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Magdaleny Tomaszewskiej pt:

„Ocena występowania wybranych objawów zaburzeń drożności górnych dróg oddechowych w populacji klas pierwszych szkół podstawowych”

Promotor: dr hab. Nauk med. Wojciech Kukwa

Promotor pomocniczy: dr nauk techn. Jakub Radliński

Klinika Otolaryngologii Dziecięcej
Szpital Kliniczny im. K. Jonschera UM
w Poznaniu
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33
Regon 000288863

Kierownik Kliniki

dr hab. n. med. Jarosław Szydłowski

me

Na wstępie chciałbym podziękować Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za obdarzenie mnie zaszczytem dokonania recenzji niniejszej rozprawy doktorskiej.

Przesłana do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych jest monografią i liczy 182 strony. Praca została podzielona na 8 części, poprzedzonych spisem treści, spisem tabel oraz rycin, wykazem skrótów oraz streszczeniami w języku polskim i angielskim. Taka konstrukcja zdecydowanie jest przejrzysta ułatwia czytelnikowi pracę z tekstem, umożliwia odwoływanie się do analizowanego materiału podczas śledzenia dyskusji. Należy zaznaczyć, że przywołanie numeracji stron, na których można by odnaleźć tabele i ryciny mogło by ten proces usprawnić. Rozdział siódmy liczący 25 stron obejmuje wykaz piśmiennictwa liczący imponującą ilość 350 pozycji literaturowych z zakresu przedmiotu rozprawy. Staranny dobór tych pozycji – w tym najbardziej aktualnych, a także umiejętne wyselekcjonowanie tych nieco starszych, kluczowych dla omawianego problemu są godne uznania.

Na wykorzystanie danych medycznych uzyskanych w badaniu promotor pracy uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej działającej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. Nr zgody Komisji Bioetycznej AKBE-2332/2018.

Rozprawa doktorska, która została zatytułowana „*Ocena występowania wybranych objawów zaburzeń drożności górnych dróg oddechowych w populacji klas pierwszych szkół podstawowych*” w mojej ocenie stanowi wartościowe opracowanie z zakresu otorynolaryngologii dziecięcej. Wybór tematu uważam za zasadny, bowiem poruszane zagadnienia są cenną próbą usystematyzowania wiedzy niezwykle rozproszonej z zakresu zaburzeń oddychania podczas snu w populacji wieku rozwojowego. Może stanowić także



przyczynek dla opracowania uproszczonych algorytmów diagnostycznych i schematów postępowania u chorych, co powinno zaowocować skróceniem okresu pomiędzy wystąpieniem objawów, postawieniem ostatecznego rozpoznania i zakwalifikowania pacjenta pediatrycznego odpowiednio do adekwatnego leczenia zabiegowego lub postępowania nieinwazyjnego. W liczącym 38 stron wstępie Autorka daje dowód obszernej wiedzy w przedstawionym temacie, ujawniając swobodę poruszania się w omawianych zagadnieniach. W sposób usystematyzowany prowadzi czytelnika przez wymagające przedstawienia, istotne szczegóły z zakresu anatomii, fizjologii, patofizjologii dróg oddechowych oraz diagnostyki zaburzeń oddychania. Poruszane zagadnienia są przy tym właściwie opatrzone odpowiednio dobranymi cytowaniami. Na stronie 21 pojawiają się dwa terminy: „gardło środkowe” i „gardło dolne”, na stronie 38. „nosogardło”, które warto zmienić na „część ustna i część krtaniowa”, „część nosowa” gardła dla zachowania poprawności współczesnej terminologii anatomicznej.

Celem nadrzędnym pracy było określenie częstości występowania wybranych objawów zaburzeń drożności górnych dróg oddechowych i ich wzajemnych zależności w grupie dzieci z klas pierwszych szkół podstawowych średniej wielkości miasta w Polsce, które rozpoczęły naukę w szkole w roczniku 2015/16. Dodatkowo wszystkie dzieci prezentujące objawy obturacyjnych zaburzeń oddychania podczas snu, jak również dzieci cierpiące na nawracające infekcje górnych dróg oddechowych, zostały ocenione przy użyciu pulsoksymetrii nocnej, w celu określenia częstości występowania nocnych spadków saturacji.

Cele szczegółowe opracowania obejmowały:

Określenie częstości występowania wybranych objawów związanych z upośledzeniem drożności górnych dróg oddechowych w badanej grupie dzieci.

Określenie nasilenia i wzajemnych zależności pomiędzy poszczególnymi kategoriami objawów ujętych w indeksach chorobowych: o-SDBi, RRTli, ADi, ATHi oraz CBi.

Określenie wzajemnych zależności pomiędzy występowaniem objawów związanych z obturacyjnym i zaburzeniami oddychania podczas snu, ujętych w indeksie o-SDBi, tj.: chrapania nawykowego, ustnego toru oddychania oraz obserwowanych przerw w oddychaniu podczas snu.



Określenie wzajemnych zależności pomiędzy poszczególnymi objawami ujętymi w indeksie *o-SDBi* a pozostałymi indeksami chorobowymi oraz wybranymi objawami zaburzeń drożności górnych dróg oddechowych.

Ocenę częstości wykonywanych zabiegów laryngologicznych adenotomii i/lub tonsillotomii w badanej grupie dzieci wraz z oceną wskazań do zabiegu i uzyskanej poprawy w zakresie prezentowanych objawów zaburzeń drożności górnych dróg oddechowych.

Ocenę zależności pomiędzy wykonanymi zabiegami laryngologicznymi adenotomii i/lub tonsillotomii a występowaniem wybranych objawów zaburzeń drożności górnych dróg oddechowych.

Ocenę częstości występowania nieprawidłowych zapisów pulsoksymetrii nocnej w wybranej grupie dzieci na podstawie opisanych wartości saturacji, indeksów desaturacji i wskaźnika *MOS*.

Ocenę zależności pomiędzy uzyskanymi wynikami pulsoksymetrii nocnej a wybranymi objawami zaburzeń drożności górnych dróg oddechowych w analizowanej grupie dzieci.

Grupę badaną stanowiło 644 dzieci – uczniów klas pierwszych szkół podstawowych na terenie średniej wielkości miasta w Polsce (46 000 mieszkańców) w roczniku 2015/16. Zatem badanie przeprowadzone zostało przez Autorkę w grupie dzieci 6–7-letnich, co pozwoliło jej ocenić utrzymywanie się objawów zaburzeń drożności górnych dróg oddechowych w końcowym okresie fizjologicznego często przerostu tkanki chłonnej pierścienia Waldeyera oraz w okresie, gdy większość dzieci posiadających wskazania do zabiegów *A&T* została już poddana tym procedurom.

Protokół badania zaproponowany przez Doktorantkę w pierwszym etapie obejmował badanie ankietowe, w drugim natomiast przewidywał dwukrotne wykonanie pulsoksymetrii nocnej w wyselekcjonowanej grupie dzieci. Kwestionariusz badania ankietowego dostarczono do wszystkich dzieci z klas pierwszych szkół podstawowych. Zwrot wypełnionych ankiet Doktorantka uzyskała w grupie 459 dzieci, co stanowi 71,3% badanej grupy. Statystycznie przeanalizowała wyniki 391 kwestionariuszy dzieci.



Na podstawie wartości indeksów obliczonych wg wzoru w oparciu punktację kategorii chorobowych: o-SDBI, RRTIi, ADI, ATHI, CBP autorka podzieliła pacjentów na grupy z następującymi stopniami nasilenia objawów chorobowych:

1. Indeks niski: wartość indeksu $\leq 25\%$;
2. Indeks średni: wartość indeksu 25–50%;
3. Indeks wysoki: wartość indeksu $\geq 50\%$.

Do pulsoksymetrii nocnej Doktorantka zakwalifikowała 113 dzieci, co stanowi 28,9% grupy 391 dzieci. Wykonano łącznie 190 badań u 91 dzieci. U 73 dzieci rodzice wykonali badanie pulsoksymetryczne przez 2 kolejne noce, w czterech przypadkach rodzice wykonali badanie przez 3 kolejne noce, natomiast u ośmiorga wykonano pojedynczy zapis.

W analizie statystycznej na uwagę zasługuje właściwy dobór testów. Autorka w sposób czytelny uzasadnia dobór metod statystycznych, a dla pełnej przejrzystości brakuje tu jedynie informacji jaką wartość przyjęto za warunek istotności statystycznej.

W części poświęconej wynikom Doktorantka początkowo opisała strukturę grupy badanej z uwzględnieniem wieku, płci, chorób współistniejących i indeksu BMI.

Najczęstszym obserwowanym objawem przez Doktorantkę był ustny tor oddychania. Wśród 70 dzieci wykazujących utrwalony ustny tor oddychania 21 (30,0%) chrapało nawykowo (*HS*), a zatem ponad 4 x częściej niż w całej analizowanej grupie dzieci. Drugim pod względem częstości występowania objawem związanym z o-SBD dziecięcym było chrapanie nawykowe (*HS*). Spośród 26 dzieci wykazujących objaw *HS*, ustny tor oddychania w różnym nasileniu występował w całej ocenianej grupie, przy czym objaw *MB* obserwowano u 21 (80,8%) dzieci. Dzieci z *HS* częściej wykazywały zaburzenia słuchu, co jest obserwacją dość zaskakującą a związek wydaje się nieoczywisty. Obserwowano również istotną statystycznie zależność między występowaniem objawu *MB* a próchnicą (61,4% dzieci z *MB* vs 45,7% pozostałych; $p = 0,017$). Głównym powodem skierowania do zabiegu *A&T* według rodziców było łączne występowanie chrapania i nawracających infekcji górnych dróg oddechowych (35,8%) lub wyłącznie nawracających infekcji (28,3%). Chrapanie stanowiło wskazanie do zabiegu u 41,8%



dzieci, przy czym jedynie w 6% stanowiło jedyne wskazanie. Grupa 15% rodziców podała „problemy z uszami” jako główny powód wykonania u dziecka zabiegu A&T. Większość zoperowanych dzieci miało wykonany selektywnie zabieg adenotomii (62,3%), pozostałe adenotonsillotomii (37,7%). Doktorantka nie stwierdziła istotnego statystycznie związku między wskazaniami do zabiegu A&T podawanymi przez rodziców a rodzajem wykonanego zabiegu ($p = 0,4$). Największy odsetek adenotonsillotomii odnotowano wśród dzieci operowanych z powodu „chrapania i infekcji” (10 z 19 dzieci, 52,6%). Wśród dzieci operowanych z pozostałych wskazań odsetek adenotonsillotomii wahał się od 0% (operowani z powodu chrapania) do 37,5% (operowani z powodu problemów z uszami), jednak różnice te nie były istotne statystycznie. W opinii zdecydowanej większości rodziców (92,5%) po zabiegach A&T nastąpiła poprawa w zakresie występowania chrapania, w tym u 69,8% efekt zabiegu był bardzo dobry. Co więcej, w opinii 86,3% rodziców dzieci zoperowanych uzyskana poprawa miała charakter trwały (dane uzyskane po skorygowaniu o brakujące odpowiedzi). Jedynie u mniej niż 6% dzieci zabiegi A&T nie przyniosły poprawy.

Do badania pulsoksymetrii nocnej Autorka zakwalifikowała łącznie 110 dzieci, w tym 44 dzieci z grupy 1 (100%), 50 dzieci z grupy 2 (50%) oraz 16 dzieci z grupy 3 (niecałe 30%). Nie wykazała związków między badanymi wskaźnikami wykorzystanymi w ocenie wyników pulsoksymetrii (średnia SpO_2 , minimalna SpO_2 , liczbą spadków saturacji poniżej 90%, 85% i 80%, ODI 4%, DCL , MOS) a wartościami ocenianych indeksów objawów ($o-SDBi$, $RRTi$, ADi , $ATHi$, CBi) oraz odpowiedziami na pytania o objawy obturacyjnych zaburzeń oddychania w czasie snu (pytania 5, 6 i 3 ankiety) ($p > 0,5$ dla wszystkich porównań), zarówno w analizie wszystkich jakościowo poprawnych wyników, jak i po wykluczeniu zapisów z $AFRT$ krótszym niż 6 godzin. Ponadto nie udowodniła istotnych statystycznie różnic w wynikach pulsoksymetrii nocnej między dziećmi z otyłością lub nadwagą a dziećmi z prawidłowym BMI ($p > 0,05$ dla wszystkich porównań), także po wykluczeniu zapisów z $AFRT < 6$ godzin. W grupie dzieci, w której analizowano wyniki pulsoksymetrii nocnej znalazło się 15 dzieci po zabiegach A&T. Nie wykazano różnic w wynikach pulsoksymetrii między dziećmi po zabiegach a pozostałymi analizowanymi pulsoksymetriami.

Doktorantka dokonała oceny zależności pomiędzy występowaniem objawów obturacyjnych zaburzeń oddychania podczas snu (ujętych w indeksie $o-SDBi$) a wybaranymi indeksami objawów i chorób związanych z upośledzeniem drożności górnych dróg oddechowych u dzieci. Najsilniejsza zależność obserwowana była pomiędzy $o-SDBi$ a indeksem

objawów powiązanych z przerostem migdałków gardłowego i/lub podniebiennych (*ATHi*), co jest zgodnie z danymi z piśmiennictwa. *ATH* uznany jest za najczęstszy czynnik odpowiedzialny za występowanie *o-SDB/ OSAHS* w grupach dzieci nieobciążonych wadami czaszkowo-twarzowymi i chorobami nerwowo-mięśniowymi, a szczyt występowania dziecięcego *o-SDB/OSAHS* pokrywa się z okresem fizjologicznego przerostu tkanki chłonnej pierścienia Waldeyera.

Autorka obserwowała również dodatnią korelację indeksu *o-SDB* z indeksem chorób infekcyjnych (*RRTIi*). Najsilniejsze korelacje obserwowano dla chrapania nawykowego, najslabsze dla obserwowanych przerw w oddychaniu podczas snu.

W prezentowanej pracy Doktorantka wykazała słabe, dodatnie korelacje pomiędzy indeksem objawów obturacyjnych zaburzeń oddychania podczas snu (*o-SDBi*) a indeksem chorób alergicznych (*ADi*). Jest to konsekwencją dalece specyficznego i uznaniowego podejścia do zagadnienia chorób alergicznych w populacji pediatrycznej w Polsce co z pewnością znalazło odzwierciedlenie w badaniach ankietowych..

Autorka wykazała także słabe, ale istotne statystycznie zależności pomiędzy występowaniem objawów *o-SDB* (wyrażonych indeksem *o-SDBi*) oraz objawami zaburzeń neurobehawioralnych (wyrażonych indeksem *NBi*) w badanej grupie dzieci.

Doktorantka nie wykazała związku pomiędzy występowaniem nadwagi i otyłości dziecięcej a nasileniem indeksu *o-SDBi*. W prezentowanej pracy nie wykazano również takiego związku dla poszczególnych objawów ujętych w indeksie, tj. *HS, MB, WA*.

W badanej grupie dzieci uzyskano dodatnią korelację pomiędzy indeksem objawów przerostu migdałka gardłowego i/lub podniebiennych (*ATHi*) a indeksem chorób alergicznych (*ADi*) oraz nawracających infekcji górnych dróg oddechowych (*RRTIi*). Interpretacja tej korelacji wymaga jednak dużej ostrożności i taką postawę doktorantka zaprezentowała.

W ocenianej grupie dzieci Doktorantka przeanalizowała wybrane wartości i indeksy saturacji z zapisów pulsoksymetrii nocnej w odniesieniu do opisanych wartości normatywnych dla populacji dzieci zdrowych, nieprezentujących objawów *o-SDB*. Dokonała również analizy wyników pod kątem występowania wartości wskaźników *DI4*, klastrów desaturacji i *MOS*, opisanych dla grup dzieci prezentujących objawy *o-SDB*, wskazujących na wysokie prawdopodobieństwo występowania *OSAHS*.

Wartości saturacji średniej w analizowanych przez Autorkę zapisach pulsoksymetrycznych wyniosły $97,2\% \pm 0,8$, a zatem nie różniły się od wartości średnich saturacji

 7

opisanych w piśmiennictwie dla populacji dzieci zdrowych. W prezentowanym przez Autorkę badaniu u niemal 40% analizowanych pulsoksymetrycznie dzieci obserwowano więcej niż jeden spadek $SpO_2 \leq 90\%$, a u niemal 70% wartość wskaźnika $DI90$ przekroczyła wartość referencyjną ustaloną na podstawie 95. percentyl wartości wskaźnika (tj. $DI90 \geq 0,1$ epizod/godzinę). Obok ww. głębokich spadków saturacji oceniono również występowanie spadków saturacji $\geq 4\%$.

W analizowanej przez Doktorantkę grupie dzieci obserwowane średnie wartości indeksu $DI4$ wyniosły $2,54 \pm 1,65$ epizodu/godz. 43% wyników przekroczyło wartość referencyjną wskaźnika $DI4$ dla dzieci zdrowych (ustalona na poziomie 95. percentyl $DI4$) wynoszącą 2,2 epizodu/godz. zapisu pulsoksymetrycznego. Wartości $DI4 \geq 2,05$ epizodu/godz., wskazujące na wysokie prawdopodobieństwo występowania $OSAHS$, uzyskano u niemal połowy ocenianej pulsoksymetrycznie grupy dzieci, a 25% badanej grupy przekroczyła wartość odcięcia $DI4 \geq 3,5$ epizodu/godz. dla rozpoznania $OSAHS$ w stopniu umiarkowanym do nasilonego ($AHI \geq 5$).

W prezentowanej pracy grupa dzieci z nieprawidłowym wskaźnikiem MOS stanowiła 3,8% dzieci analizowanych ankietowo. W 19% analizowanych zapisów pulsoksymetrycznych Doktorantka wykazała $MOS > 1$ (w tym $MOS = 2$ u 13-ga i $MOS = 3$ u 2-ga dzieci). Obserwowała różnice w liczbie uzyskanych wyników dodatnich MOS pomiędzy grupą dzieci z niskim $o-SDBi$ a średnim i wysokim indeksem $o-SDBi$, aczkolwiek nie były one istotne statystycznie, co można tłumaczyć niewielką liczebnością dzieci w ww. grupach. Uzyskany pojedynczy nieprawidłowy wynik pulsoksymetrii w grupie dzieci z niskim indeksem $o-SDB$ stanowił 10% badanej grupy i słusznie został wyłączone z analizy statystycznej.

W obszernym rozdziale poświęconym dyskusji Doktorantka przeprowadziła krytyczną analizę własnych obserwacji w odniesieniu do danych literaturowych. Należy przy tym podkreślić, że uzyskała szereg ciekawych i ważnych pod względem praktycznym wyników, czym potwierdziła we własnych badaniach wcześniejsze obserwacje innych autorów. Pulsoksymetria nocna nie stanowi bowiem złotego standardu w diagnostyce obturacyjnych zaburzeń oddychania w czasie snu u dzieci. Jest jednak użyteczna w procesie diagnostyczno-terapeutycznym dzieci prezentujących objawy $OSAHS$. Pulsoksymetria nocna jest prostym w zastosowaniu, powszechnie dostępnym i tanim narzędziem diagnostycznym. Autorka jest świadoma, że brak grupy kontrolnej, tj. przebadanej z użyciem pulsoksymetrii grupy dzieci nie

prezentujących objawów zaburzeń drożności górnych dróg oddechowych niewątpliwie uniemożliwia przeprowadzenie analizy porównawczej pomiędzy grupami. Pulsoksymetria jako metoda diagnostyki zaburzeń oddychania w czasie snu ma swoje ograniczenia. Należy z całą stanowczością podkreślić, że wiarygodność pulsoksymetrii w identyfikacji dzieci z *OSAHS* jest niska. Czułość pulsoksymetrii w identyfikacji dzieci z *OSAHS* według opublikowanych danych wynosi od 40% do 67%, w zależności od przyjętych wartości odcięcia *AHI* dla rozpoznania *OSAHS* (wzrasta dla *OSAHS* > 5 epizodów/godz.). Na stronie 113 pojawia się termin „objawy okołomigdałkowe”, które stanowią swoistą niezręczność językową i warto zastanowić się w mojej opinii nad jego zmianą.

Całość pracy kończy sześć obszernych, przedstawionych w sposób opisowy wniosków, które bezpośrednio wypływają z analizy przeprowadzonych badań. Wnioski scalają jednocześnie bardzo rozbudowane cele szczegółowe. Bogactwo uzyskanych wyników usprawiedliwia taką formułę. Korzystając z przywileju recenzenta sugerowałbym uproszczenie wniosków, bowiem stanowią one powielenie informacji uzyskanych w wynikach badań.

Recenzowana rozprawa doktorska wykazała głęboką wiedzę merytoryczną oraz dobre przygotowanie lekarz Magdaleny Tomaszewskiej do rzetelnego analizowania pozyskiwanych informacji, dogłębnej oceny uzyskanych wyników, a także prowadzenia umiejętnej dyskusji w oparciu o obszerne piśmiennictwo. Podniesione wyżej z obowiązku recenzenta uwagi krytyczne nie umniejszają w żaden sposób jej wartości.

Oceniana 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. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.



Opierając się na przedstawionym do oceny opracowaniu w pełnym przekonaniu wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lekarz Magdaleny Tomaszewskiej do dalszych etapów postępowania.

Wnoszę także do Wysokiej Rady o wyróżnienie przedmiotowej rozprawy.

Uzasadnie:

Opracowanie to jest pierwszym w Polsce badaniem mającym na celu określenie częstości występowania zaburzeń drożności górnych dróg oddechowych opartym na kwestionariuszu chorobowym oraz zapisach pulsoksymetrii nocnej. Może stanowić przyczynek do otwarcia w kraju programu przesiewowego zaburzeń oddychania podczas snu w populacji wieku rozwojowego opartego na tanich i powszechnie dostępnych metodach diagnostycznych. Problem zaburzeń oddychania podczas snu w populacji pediatrycznej stanowi istotny i niedoceniony problem kliniczny, niosący także wysokie koszty społeczne.

Dr hab. med. Jarosław Szydtowski

Kierownik Kliniki
Jarosław Szydtowski
Dr hab. n. med. Jarosław Szydtowski

Klinika Otolaryngologii Dziecięcej
Szpital Kliniczny im. K. Jonschera UMi
w Poznaniu
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33
Regon 000288863

