



Poznań, dnia 31.08.2022 r.

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie medycyna
lek. med. Joanny Jaworskiej**

pt. „Zastosowanie przezklatkowego badania ultrasonograficznego płuc w ocenie
zaawansowania choroby oskrzelowo-płucnej u dzieci z mukowiscydozą ”

Ostatnie dwie dekady przyniosły istotny postęp w zakresie diagnozowania i leczenia chorych na mukowiscydozę. Najpierw akcja informacyjna, edukacja lekarzy i wzbudzenie czujności mukowiscydozowej, a potem wprowadzenie skринingu noworodkowego przyczyniło się do wcześniejszego rozpoznania stwarzając warunki do wczesnego leczenia. Wieloletni brak możliwości leczenia przyczynowego choroby oskrzelowo-płucnej kompensowano kompleksowym postępowaniem objawowym, intensyfikowanym w oparciu o wielokierunkowe monitorowanie stanu układu oddechowego. Wprowadzona przed kilkoma laty nowoczesna metoda korekty czy wzmocnienia dysfunkcyjnego kanału chlorkowego otwiera możliwość zahamowania patofizjologicznych i klinicznych konsekwencji defektu genetycznego. Niestety ta terapia nie jest jeszcze dostępna dla wszystkich, a poza tym w świetle dotychczasowej wiedzy mimo jej stosowania nadal konieczna jest kontynuacja szeregu dotychczasowych działań. Kluczowym elementem kompleksowej opieki jest systematyczna ocena układu oddechowego, bowiem stopień jego uszkodzenia i stan wydolności oddechowej decydują o zdrowiu i życiu. Przy wyborze metod diagnostycznych uwzględnia się ich czułość, bezpieczeństwo i wartość prognostyczną. Wśród metod obrazowania złotym standardem jest tomografia komputerowa, jednak z uwagi na ekspozycję na promieniowanie zalecana jest w ograniczonym zakresie. Przedstawiona do recenzji praca wpisuje się w popularny w ostatnich latach trend do wykorzystania badania ultrasonograficznego w diagnostyce pulmonologicznej i porównania jego przydatności do badania radiologicznego. Mimo ogólnie wzrastającego zainteresowania tą metodą diagnostyki nieliczne są publikacje na temat jej wykorzystania w mukowiscydozie. Zmiany strukturalne w CF charakteryzuje zróżnicowanie jakościowe i ilościowe i rodzi się pytanie, które z nich będą dostępne w badaniu USG i na ile ich rejestracja będzie przydatna w ocenie postępu choroby.

Doktorantka lek. med. Joanna Jaworska dodała badanie ultrasonograficzne (PBUP – przekłatkowe badanie ultrasonograficzne płuc) do corocznego bilansu zdrowia u dzieci chorych na mukowiscydozę – pacjentów wiodącego w Polsce ośrodka referencyjnego dla tej grupy chorych. Pozwoliło to na analizę korelacji pomiędzy nasileniem zmian w USG z wynikami innych badań diagnostycznych.

Rozprawa doktorska ma charakter monografii. Została przedstawiona na 121 stronach standardowego tekstu. Układ rozprawy jest typowy, składa się ze spisu treści, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz z następujących rozdziałów: *Wstęp, Założenia i cele pracy, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusja, Podsumowanie wyników, Wnioski, Wykaz istotnych skrótów, Wykaz rycin, Wykaz tabel, Piśmiennictwo*. Rozdziały podzielono na podrozdziały odpowiednio do omawianych zagadnień.

We wstępie Doktorantka po bardzo krótkim omówieniu problemu choroby oskrzelowo-płucnej w mukowiscydozie przedstawiła, również krótko, metody diagnostyki obrazowej układu oddechowego: radiogram, tomografię komputerową oraz rezonans magnetyczny. Trzeci, najbardziej obszerny podrozdział wstępu poświęcony jest omówieniu PBUP. Technika badania opisana jest syntetycznie, natomiast szczegółowo scharakteryzowano prawidłowy obraz płuc i objawy patologiczne wskazując na ich związek z określonymi chorobami. W odróżnieniu od tkanek/narządów bezpowietrznych stan płuc oceniany jest głównie na podstawie artefaktów, natomiast bezpośredniej ocenie podlega opłucna (jej blaszki i płyn), konsolidacje w miąższu płuc i guzki. Autorka rozprawy zwraca uwagę na fakt, że wraz z coraz szerszym stosowaniem USG zwiększa się liczba opisywanych elementów, głównie artefaktów, niektóre nie mają jeszcze odpowiednich nazw w języku polskim, ich znaczenie diagnostyczne nie zawsze jest określone, a także zmienia się interpretacja wcześniej opisanych artefaktów (dotyczy np. linii B). Doktorantka przedstawia najbardziej aktualny stan wiedzy, opisuje min. artefakt linii Am, nieuwzględniany we wcześniejszych badaniach chorych na mukowiscydozę.

Główny cel pracy sformułowany jest jasno, a dla jego osiągnięcia ustalono cele szczegółowe opisujące kierunki badań i analiz. Wartość pracy istotnie podnosi porównanie wyników badań u chorych z grupą kontrolną, ponieważ zakres normy obrazu ultrasonograficznego płuc nie jest w pełni określony. Porównanie obrazów USG z obrazami RTG pozwoliło na ustalenie w jakim stopniu USG pozwala na wykrywanie zmian widocznych na radiogramach i uznanych za wskaźnik zaawansowania choroby, ale także ujawniło, że w USG można wykryć zmiany niewidoczne w RTG. Przeprowadzono także korelację obrazów ultrasonograficznych z wybranymi elementami oceny czynnościowej, mikrobiologicznej oraz stanem odżywienia. W rozdziale *Materiał i metody* przedstawiono charakterystykę badanych grup i metody ich oceny. Podkreślić należy szeroki zakres wieku badanych chorych, co pozwoliło na prześledzenie ewolucji, a ściślej progresji choroby oskrzelowo-płucnej. Omówiono technikę



wykonania badania ultrasonograficznego. I tu powstaje pytanie czy pozycja ciała – siedząca, czy leżąca, na wdechu i wydechu może mieć wpływ na wynik badania – analogicznie jak w badaniu radiologicznym. Ponadto czy określono zakres czasowy, w którym można porównywać obraz ultrasonograficzny z radiologicznym. O wyjaśnienie tych kwestii poproszę Doktorantkę. Dla oceny ilościowej zmian stwierdzanych w USG dr Jaworska stworzyła własną autorską skalę punktową opartą na ocenie elementów powszechnie uznanych za patologiczne (artefakty linii B, linii Am, konsolidacje, nieprawidłowości linii opłucnej) w 4 głównych polach płucnych (prawe, lewe, przednie, tylne). Każde z tych pól podzielono dodatkowo na górne, środkowe i dolne. Wśród definiowanych punktów mało precyzyjne jest określenie „niezbyt nasilone” nieprawidłowości linii opłucnej. Tworzenie autorskich skal dla kolejnych badań utrudnia porównania i tak nielicznych badań, ale można uzasadnić opisem nowych artefaktów i brakiem standaryzacji dotychczasowych narzędzi. Warto zwrócić uwagę na inne niż dotychczas podejście do interpretacji linii B, które Doktorantka wzoruje na badaniach wykonanych u chorych z chorobami śródmiąższowymi i którego przewagę nad klasyczną interpretacją uzasadnia możliwością wizualizacji większego obszaru płuc. Zmiany w USG porównano z oceną nasilenia zmian w RTG przy użyciu skali Chrispina – Normana i skorelowano ze parametrami czynności układu oddechowego FVC, FEV1 i LCI oraz wynikami badań mikrobiologicznych. Przeprowadzono szeroką i wnikliwą analizę statystyczną tworząc dodatkowe zmienne np. łączną powierzchnię przekroju konsolidacji. Praca została wzbogacona przez weryfikację powtarzalności oceny dokonanej przez Doktorantkę przez drugiego badacza (badanie *interobserver*), co znacznie podnosi wartość pracy uwzględniając pewien subiektywizm oceny (zwłaszcza artefaktów). W charakterystyce doświadczenia Doktorantki w zakresie wykonywania badań USG zasadne byłoby podanie nie tylko czasu wykonywania badań, ale ich liczby (w jednostce czasu) i zakresu ocenianej patologii.

Wyniki rozprawy zostały opisane perfekcyjnie, w logicznej kolejności, szczegółowo, ale zarazem przejrzyście. Najpierw Doktorantka omawia poszczególne elementy oceny ultrasonograficznej, lokalizację zmian i ich intensywność. Porównuje wyniki badania chorych z grupą kontrolną. Następnie przedstawia ocenę zaawansowania zmian we własnej autorskiej skali. Wyraźna jest progresja zmian z wiekiem. Tę ocenę odnosi do oceny zaawansowania radiologicznego choroby, wyników badań czynnościowych i mikrobiologicznych. Ciekawym i praktycznie przydatnym uzupełnieniem jest omówienie wybranych objawów ultrasonograficznych w odniesieniu do wyników innych badań (rozdział 4.5.2). Wyniki przedstawiono w 10 tabelach i na 35 rycinach. Obrazy z badania ultrasonograficznego ilustrują opisywane objawy, a ich jakość i opis zasługują na wysoką ocenę.



Wszystkie objawy ultrasonograficzne, łącznie z tymi o nieustalonym znaczeniu jak artefakty linii I i Z obecne były częściej u chorych. Natomiast dzięki badaniu grupy kontrolnej ujawniono że pewne odchylenia występują też u dzieci zdrowych i dlatego obowiązuje ostrożność w interpretacji aby po fali „radiologicznych zapaleń płuc” nie nastąpiła fala „zapaleń płuc ultrasonograficznych”, a także aby u przewlekle chorych uwzględniać wszystkie aspekty – kliniczny, czynnościowy, obrazowy. Zaobserwowano progresję objawów ultrasonograficznych z wiekiem i ich dobrą korelacją z wynikami badań czynnościowych, RTG płuc i badaniami mikrobiologicznymi. Stwierdzenie w rutynowej kontroli (nie w zaostrzeniu) istotnie wyższej punktacji u chorych zakażonych patogenami wymagającymi eradykacji (okresowo czy przewlekle) może sugerować konieczność intensyfikacji leczenia. W zakresie analizy wyników powstaje pytanie, czy analiza objawów ultrasonograficznych nie powinna uwzględniać kryterium wieku (dotyczy np. wielkości konsolidacji, liczby linii B w polu widzenia), czy zarysowuje się jakiś trend w sekwencji/kolejności pojawiania się objawów z wiekiem. W tym momencie proponuję w przyszłości przyjąć obowiązujący w wieku rozwojowym podział na grupy wieku i ich nazewnictwo unikając określeń potocznych jak „żłobkowicze” czy przedszkolaki.

W ostatniej części rozdziału poświęconego wynikom omówiono porównanie wyników PBUP uzyskanych przez obu badaczy. Identyfikacja objawów ultrasonograficznych, których ocena wykazuje dużą zgodność jest bardzo ważna dla praktyki. Badanie USG jest coraz częściej zalecane jako uzupełnienie badania przedmiotowego i w realnym życiu jest i będzie wykonywane przez różnych lekarzy. Jego interpretacja powinna podlegać ujednoliconym i w miarę ostrym kryteriom. Wyniki rozprawy wykazały najlepszą korelację ocen w odniesieniu do objawów o ustalonej wartości diagnostycznej, a słabą dla mniej precyzyjnie określonych artefaktów linii I, Z pojedynczych linii B. Generalnie korelacja tak w zakresie oceny pojedynczych objawów ultrasonograficznych jak i całkowitej oceny zaawansowania choroby była bardzo dobra. Doktorantka przypisuje to min. precyzyjnemu uzgodnieniu techniki badania przez obydwu badaczy – i taki rodzaj standaryzacji jest bardzo potrzebny.

W dyskusji Doktorantka odnosi się kolejno do szczegółów PBUP, skali oceny zaawansowania zmian i danych z piśmiennictwa. Konstrukcja rozdziału jest przejrzysta. W interpretacji wyników uwzględniono odniesienie do patofizjologii choroby i znanych obrazów patomorfologicznych. Doktorantka wykorzystała obserwacje poczynione w ocenie płuc w innych chorobach, co jest uzasadnione uwzględniając polimorfizm zaburzeń czynnościowych, zapalnych i strukturalnych w mukowiscydozie. Wskazuje to na szerokie zainteresowanie Doktorantki PBUP i jej dobrą znajomość problemu. Dzięki tej wnikliwości w prezentowanej pracy pojawiła się ocena artefaktów linii Am i nowa interpretacja artefaktów linii B. Ocena artefaktów linii Am jest obiecująca w zakresie wykrywania rozstrzeni oskrzeli, ale dla ich zobrazowania pojawiały się też w piśmiennictwie inne propozycje, oparte o

dowody pośrednie. Ta kwestia w opinii dr Jaworskiej wymaga dalszych badań. Doceniając przydatność badania w ocenie zaawansowania choroby oskrzelowo-płucnej Doktorantka ostrożnie pozycjonuje to badanie, wskazując jego rolę komplementarną do radiogramu klatki piersiowej. Ostrożność we wnioskowaniu jest uzasadniona w świetle ostatnio opublikowanego stanowiska na temat obrazowania płuc w mukowiscydozie autorstwa Ciet P. i wsp., w którym autorzy stwierdzają, że brak dotąd dowodów na przydatność badania USG w monitorowaniu choroby oskrzelowo-płucnej (Ciet P. i wsp. State-of-the-art. Review of lung imaging in cystic fibrosis with recommendations for pulmonologists and radiologists from the „iMAging managEment of cySTic fibROsis” (MAESTRO) Eur Respi Rev 2022; 31: 210173) . Porównanie dotychczasowych propozycji skal oceny zmian oskrzelowo-płucnych w mukowiscydozie przedstawiono w formie czytelnej tabeli. Widoczna jest pewne zróżnicowanie w zakresie wyboru ocenianych elementów. Pionierskie w tym obszarze były doświadczenia ośrodka poznańskiego i praca doc. Katarzyny Jończyk-Potocznej. Istotną wynikiem badania z zastosowania autorskiej skali dr Jaworskiej jest korelacja z wiekiem i obrazem RTG, ale ograniczeniem (usprawiedliwionym względami organizacyjnymi) brak odniesienia do KT. Wszystkie dotychczasowe opracowania były oparte na niezbyt licznych grupach chorych i bez weryfikacji w dłuższej perspektywie czasowej. Wydaje się, że pewne szczególne techniczne badania i ilościowa czy półilościowa ocena zmian są ciągle kwestią do uzgodnienia. Konieczne wydaje się uproszczenie oceny np. w postaci redukcji ocenianych pól płucnych, aby skala była możliwa do szybkiego zastosowania w codziennej praktyce, zwłaszcza wtedy gdy w stanie zaostrenia objawów trzeba rozstrzygać o stopniu progresji zmian miejscowych. W końcu dyskusji dr Jaworska podsumowuje dotąd opublikowane badania. Analizowany problem jest względnie nowy, publikacje nieliczne. Wśród nich jedna jest prezentacją 2 przypadków, w pozostałych liczba przypadków jest mniejsza niż w recenzowanej rozprawie. Nie uwzględniono rozprawy doktorskiej dr med. Mariusza Woźniaka pt.: „Zastosowanie przezklatkowego badania ultrasonograficznego płuc u chorych na mukowiscydozę” powstałej w Klinice Pneumonologii Oddziału Terenowego Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Rabce (obrona w 2021 roku). Grupa badana liczyła 208 chorych (dzieci i dorosłych), wynik ilościowej oceny zaawansowania zmian w PBUP (także mierzonego wg własnej autorskiej skali) skorelowano z wynikiem spirometrii, zakażeniem *Pseudomonas aeruginosa* oraz stanem odżywienia. U 13 chorych dokonano oceny w przebiegu zaostrenia. Prognostyczną wartość oceny punktowej zweryfikowano w oparciu o stan chorych po 2 latach od przeprowadzenia PBUP (punkty końcowe: zgon, przeszczep, żyjący). Biorąc pod uwagę zaangażowanie 3 polskich ośrodków w wykonywanie badań i tworzenie indywidualnych propozycji oceny ilościowej zmian sugeruję podjęcie inicjatywy wspólnej wieloośrodkowej pracy.



Dyskusja, wnioski i sugerowane w podsumowaniu kierunki dalszych badań wskazują na wysoką dojrzałość naukową Doktorantki. Rozprawę Autorka kończy 3 wyważonymi wnioskami, które są odpowiedzią na postawione na wstępie cele pracy.

Rozprawa została przygotowana bardzo starannie, napisana jest poprawnym językiem, syntetycznie. Piśmiennictwo jest bogate i obejmuje 142 cytowane poprawnie pozycje.

Podsumowując:

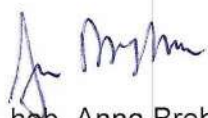
Badania będące przedmiotem niniejszej rozprawy są cennym uzupełnieniem dotychczasowych doświadczeń w ocenie zaawansowania choroby oskrzelowo płucnej u chorych na mukowiscydozę. W projekcie uwzględniono nowe doświadczenia w obrazowaniu przy pomocy PBUP, odniesienie do dotychczas stosowanych metod oceny chorych z uwzględnieniem nowej metody badań czynnościowych, przejrzystą interpretację badań mikrobiologicznych. Badanie przeprowadzono w dużej grupie chorych i w grupie kontrolnej, w szerokim zakresie wieku, zgodnie z ustalonym harmonogramem. Dokonano kompleksowej oceny chorych, starannej i wnikliwej oceny USG, zaproponowano własną interpretację nasilenia zmian. Wszystkie dane poddano wielokierunkowej analizie statystycznej. Potwierdzono przydatność USG jako dodatkowego narzędzia diagnostycznego, a standardową dotychczas ocenę wzbogacono o nowy element – artefakty linii Am, prawdopodobnie przydatny w wykrywaniu rozstrzeni oskrzeli.

Dr Joanna Jaworska posiada bogaty wartościowy dorobek naukowy, a przedstawiona do recenzji rozprawa potwierdza bardzo dobre przygotowanie Autorki do prowadzenia samodzielnych badań, sumienność, krytycyzm wobec własnych spostrzeżeń, dojrzałość w dyskusji i wnioskowaniu.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2017 poz. 1789).

W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie wniosek o dopuszczenie lek. med. Joanny Jaworskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie uwzględniając nowatorski charakter badań, oryginalną propozycję interpretacji wyników, sposób ich prezentacji i wkład pracy w realizację rozprawy wnioskuję o jej wyróżnienie.



Prof. dr hab. Anna Bręborowicz