

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Aleksandry Postek

zatytułowanej:

**„Rola N2MBW - wyplukiwania azotu metodą wielokrotnych oddechów
w badaniach czynnościowych płuc u dzieci chorych na mukowiscydozę”**

UWAGI WSTĘPNE

Przedstawiona praca doktorska pt. „Rola N2MBW - wyplukiwania azotu metodą wielokrotnych oddechów w badaniach czynnościowych płuc u dzieci chorych na mukowiscydozę” została przygotowana przez mgr Magdaleny Aleksandry Postek pod opieką naukową profesor dr hab. n. med. Doroty Sands oraz dr n.med. Katarzyny Walickiej-Serzysko.

Mukowiscydoza jest jedną z najczęściej występujących wśród rasy kaukaskiej wieloukładową chorobą monogenową, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Charakteryzuje się ona zmianami obturacyjnymi w drzewie oskrzelowym i przewlekłymi zakażeniami dróg oddechowych, zaburzeniami funkcji układu pokarmowego oraz innych narządów zewnątrzwydzielniczych. Strategia postępowania w leczeniu mukowiscydozy to dążenie do jak najwcześniejszego rozpoznania choroby, a następnie do jak najlepszego jej monitorowania i leczenia.

Wprowadzenie badań przesiewowych, organizacja kompleksowej opieki medycznej, nowe metody leczenia farmakologicznego zaowocowały poprawą jakości i długości życia pacjentów z mukowiscydozą. W obecnej sytuacji monitorowanie przebiegu choroby oskrzelowo-płucnej oraz ocena skuteczności leczenia jedynie na podstawie standardowych badań czynnościowych płuc takich jak spirometria lub bodypletyzmografia okazuje się niewystarczające. Wykonanie dodatkowych, obecnie dostępnych badań czynnościowych płuc oraz skorelowanie ich wyników z wynikami spirometrii, pozwala na znacznie wcześniejsze wykrycie zmian w funkcjonowaniu układu oddechowego.

Dzięki technice wyplukiwania azotu lub innego gazu obojętnego (He, SF₆) metodą wielokrotnych oddechów (ang. *multiple breath washout* - MBW) można ocenić stopień

niejednorodności wentylacji tkanki płucnej w trakcie procesów chorobowych (np. stan zapalny, obrzęk błony śluzowej, obecność wydzieliny, niedodma). Ma ona zatem szczególne zastosowanie w wykrywaniu wczesnych zmian w układzie oddechowym chorych z mukowiscydozą.

OCENA FORMALNA

Praca doktorska ma postać 137-stronicowej monografii, włączając w to streszczenie w języku polskim i angielskim oraz bibliografię. Praca została podzielona na osiem rozdziałów i ma typowy układ dla oryginalnych prac badawczych z wyraźnym podziałem na wstęp, cel, metodykę i materiał badawczy, wyniki, dyskusję oraz wnioski. Praca zawiera 21 tabel oraz 39 rycin. Doktorantka zebrała pełne, wartościowe i aktualne piśmiennictwo zawierające 136 pozycji. Większość pozycji piśmiennictwa cytowanego przez Doktorantkę zostało opublikowanych w czasopismach anglojęzycznych o wysokim wskaźniku oddziaływania. O znaczeniu i aktualności tematu podjętego przez Doktorantkę wskazuje fakt, że wiele pozycji bibliografii pochodzi z ostatnich sześciu lat.

WSTĘP

Wstęp zawiera 35 stron, na których Doktorantka w pierwszej kolejności opisuje patofizjologię mukowiscydozy, a także budowę dróg oddechowych i zasady wentylacji płuc.

W następnych podrozdziałach wstępu Doktorantka obszernie opisuje stosowane w praktyce klinicznej badania czynnościowe układu oddechowego takie jak: spirometria, bodypletyzmografia i oscylometria impulsowa. Ostatnia część wstępu poświęcona jest metodyce wyplukiwania gazu obojętnego metodą wielokrotnych oddechów. Wstęp ze wszystkimi podrozdziałami wskazuje na dobre przygotowanie merytoryczne Doktorantki i orientację w przedmiocie tematu. Prowadzi w logiczny sposób do przedłożenia założeń i celów badania.

ZAŁOŻENIE I CELE PRACY

Cele pracy zostały precyzyjnie przedstawione i skupiają się na:

- I. Celem głównym czyli określeniu roli, jaką obecnie pełni technika wypłukiwania azotu metodą wielokrotnych oddechów w badaniach czynnościowych płuc u dzieci chorych na mukowiscydozę.
- II. Celach szczegółowych stanowiących składowe celu głównego dotyczące:
 1. Ocena użyteczności współczynnika LCI uzyskiwanego w czasie badania N_2 MBW w diagnostyce mukowiscydozy poprzez porównanie do grupy kontrolnej.
 2. Badanie związku współczynnika LCI oraz pozostałych parametrów uzyskiwanych w teście N_2 MBW z wybranymi parametrami badania spirometrycznego wykonywanego u dzieci chorych na mukowiscydozę.
 3. Analiza związku współczynnika LCI oraz parametrów S_{acin} , S_{cond} z parametrami uzyskiwanymi podczas badania oscylometrycznego.
 4. Badanie związku współczynnika LCI oraz FRC_{MBNW} z wybranymi parametrami badania bodypletyzmograficznego u dzieci chorych na mukowiscydozę.
 5. Określenie zmiany wartości parametrów LCI, S_{acin} , S_{cond} w stanie stabilnym oraz na początku zdiagnozowanego zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej oraz próba określenia minimalnej różnicy we współczynniku LCI mającej istotną wartość diagnostyczną.
 6. Analiza zmian współczynników LCI w zależności od stanu klinicznego pacjenta w okresie dwóch lat.
 7. Analiza parametrów badania N_2 MBW w zależności od zmiany statusu mikrobiologicznego w okresie dwóch lat

Uważam, że cele pracy są bardzo ambitne. Z uwagi na niewielką liczbę opublikowanych badań dotyczących roli techniki wypłukiwania azotu metodą wielokrotnych oddechów w badaniach funkcji płuc u dzieci chorych na mukowiscydozę, badania Doktorantki stanowią istotny wkład w dotychczasową wiedzę o N_2 MBW.

MATRIAL I METODY

Doktorantka, po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie na przeprowadzenie niniejszego badania (opinia nr 4/2019), badaniem objęła 164 pacjentów w wieku 6-18 lat będących pod opieką Kliniki Mukowiscydozy IMiD Oddziału Chorób Płuc SZPZOZ im. Dzieci Warszawy w Dziekanowie Leśnym. Na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej oraz poprawności wykonywania badań czynnościowych płuc ustanowiła pięć grup badanych w zależności od celu przeprowadzanych analiz.

Opisy metod badawczych i poszczególnych analiz przygotowane są niezwykle precyzyjnie, co świadczy o bardzo dobrym warsztacie naukowym Doktorantki i nie pozostawia wątpliwości, że Doktorantka wykonała i przeprowadziła wszystkie analizy samodzielnie.

WYNIKI

Rozdział ten podzielony jest na pięć części, co ułatwia czytelnikowi zrozumienie przedstawionych danych. Metody statystyczne zastosowane przez doktorantkę są prawidłowe i pozwalają na poprawną analizę uzyskanych wyników. Analizy raportowane w pracy są poprawne i zgodne ze sztuką analizy danych, co sugeruje wiarygodność uzyskanych wyników. Statystyki opisowe oraz testy statystyczne zostały dobrane do danych w sposób odpowiedni, oparty o charakter zmiennych oraz wyniki testów statystycznych sprawdzających odpowiednie założenia. Na pochwałę zasługują również detaliczna prezentacja graficzna analizowanych danych w postaci rycin i tabel. Doktorantka unika powtarzania wyników w tekście i w tabelach/rycinach, co sprawia, że rozdział ten jest bardzo przejrzysty dla czytelnika.

DYSKUSJA

Dyskusja zawarta jest na 20 stronach. Otrzymane wyniki analiz zostały sprawnie przedyskutowane z dostępnymi najnowszymi doniesieniami z piśmiennictwa światowego, co potwierdza gruntowne przygotowanie Doktorantki do przeprowadzania badań naukowych. Ten rozdział należy ocenić bardzo wysoko. Prowadzona dyskusja wskazuje zarówno na zdolności syntetyczne, jak i analityczne Doktorantki. Wysoki poziom merytoryczny dyskusji stanowi uzasadnienie do postawionych wniosków z badania.

WNIOSKI

Wnioski są prawidłowo sformułowane i wynikają z wyników przeprowadzonej pracy badawczej, a przede wszystkim odpowiadają na postawione na wstępie cele badania. Potwierdzają, że technika wyplukiwania azotu metodą wielokrotnych oddechów jest dobrym narzędziem monitorującym przebieg choroby oskrzelowo-płucnej u dzieci z mukowiscydozą. Udowadniają nie tylko znaczenie badawcze uzyskanych wyników, ale przede wszystkim możliwość praktycznego zastosowania tej metody w monitorowaniu choroby płuc, w rozpoznawaniu zaostrzeń i ocenie efektywności leczenia pacjentów z mukowiscydozą.

UWAGI I KOMENTARZE

Z obowiązku recenzenta muszę przedstawić kilka uwag, które jednak nie mają wpływu na wysoką ocenę merytoryczną dysertacji.

1. Opracowanie statystyczne nie jest wolne od pewnych niedoskonałości. Po pierwsze, dla testów porównujących grupy sparowane i niesparowane nie są podane dokładne wartości testów (np. wartość statystyki t dla testów t-Studenta lub Z dla Manna-Whitney'a). Po drugie i najważniejsze, dla tych testów nie są raportowane odpowiednie miary siły efektu (np. d Cohena dla testów t-studenta, czy eta-kwadrat dla testów Kruskalla-Wallisa) – co utrudnia ocenę, czy odnotowane wyniki są istotne nie tylko statystycznie, ale również z praktycznego punktu widzenia.
2. Przy raportowaniu poziomu istotności występują pewne nieścisłości: niekiedy podawana jest dokładana wartość do trzeciego miejsca po przecinku (zgodna z obecną praktyką), w innych miejscach znajdujemy jedynie zapis NS lub $p < 0,05$. Dobrą praktyką jest raportowanie dokładnej wartości p do trzech miejsc po przecinku, niezależnie od tego, czy wynik jest istotny statystycznie.
3. Z kwestii pomniejszych zastanawiać może zmiana sposobu graficznej prezentacji porównania średnich na rycinie 37. Nie jest to błąd, ale w całej pracy do prezentacji średnich stosowane były punkty / kropki, a na tym jedynym wykresie występują słupki.
4. W wykazie piśmiennictwa pozycja 106 wymaga uzupełnienia.

UWAGI KOŃCOWE

Stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska mgr Magdaleny Aleksandry Postek pod tytułem „Rola N2MBW- wyplukiwania azotu metodą wielokrotnych oddechów w badaniach czynnościowych płuc u dzieci chorych na mukowiscydozę” spełnia wymagania wyszczególnione w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2003 Nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) i może być skierowana do publicznej obrony.

Uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr Magdaleny Aleksandry Postek jest pracą wartościową pod względem naukowym, dobrze przygotowaną warsztatowo i potwierdzającą znaczenie techniki wyplukiwania azotu metodą wielokrotnych oddechów jako narzędzia monitorującego przebieg choroby oskrzelowo-płucnej u dzieci z mukowiscydozą.

Dlatego też wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie o dopuszczenie mgr Marty Magdaleny Aleksandry Postek do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, zważywszy na nowatorskie elementy poznawcze zawarte w recenzowanej dysertacji, a także potencjalne znaczenie praktyczne uzyskanych wyników zgłaszam wnioski o wyróżnienie pracy doktorskiej.

Z pewnością przedstawione w recenzowanej pracy wyniki badań będą cennym uzupełnieniem wiedzy specjalistycznej, ale również winny one mieć przełożenie na szersze zastosowanie badanej techniki w codziennej praktyce klinicznej.

Dr hab.n.med. Marek Ochman

Zabrze, 3.12.2020 r.