



Poznań, dnia 10.12.2018 r.

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. med. Katarzyny Woickiej-Kolejwa

pt. „Ocena klinicznych i immunologicznych predyktorów remisji astmy wczesnodziecięcej ”

Astma dziecięca stanowi szczególne wyzwanie w pediatrii z uwagi na wysoką częstość występowania, problemy diagnostyczne zwłaszcza w grupie dzieci najmłodszych, zróżnicowanie naturalnego przebiegu choroby i tym samym trudności w planowaniu optymalnego leczenia. Promowana w ostatnich latach koncepcja postrzegania astmy jako heterogennej zespołu chorobowego odnosi się także do astmy dziecięcej, ale powstałe dotąd propozycje fenotypowania (uwzględniające także naturalny przebieg choroby) są zróżnicowane i dopuszczają zmienność fenotypów. W okresie niemowlęcym i wczesnodziecięcym rozpoznanie choroby opiera się na obrazie klinicznym i wykluczeniu innych niż astma przyczyn objawów. Rodzajem skriningu w identyfikacji dzieci z podejrzeniem astmy są proponowane od kilkunastu lat indeksy przewidywania astmy, a złotym standardem potwierdzającym rozpoznanie jest próba terapeutyczna. Odpowiednio wczesne rozpoznanie i leczenie zapobiegają niepotrzebnym zaostrzeniom choroby wymagającym nierzadko hospitalizacji i obciążającego leczenia (steroidy systemowe, antybiotyki), aczkolwiek nie wydaje się, aby modyfikowały długofalowy przebiegu choroby. Poszukiwania czynników, które pozwoliłyby na indywidualizację leczenia i prognozowanie tzw. wyrastania z astmy prowadzone są wielokierunkowo na poziomie klinicznym, patofizjologicznym, immunologicznym (z uwzględnieniem oceny alergii) i mikrobiologicznym. Problem dotyczy zarówno remisji wczesnych po zakończeniu wieku przedszkolnego jak i remisji w okresie dojrzewania. Prezentowane w rozprawie doktorskiej lek. med. Katarzyny Woickiej-Kolejwa badania dotyczące astmy wczesnodziecięcej wpisują się w ten kierunek poszukiwań. Analizę prognostycznej wartości parametrów klinicznych, wyników badań czynnościowych i testów alergicznych Doktorantka uzupełniła oceną stężenia wybranych markerów immunotolerancji, a co zasługuje na podkreślenie, wybrano markery o potencjalnej, ale jeszcze niezwerifikowanej w takiej grupie chorych wartości. Tak więc koncepcja pracy jest nowatorska.

Rozprawa doktorska ma typowy układ i przedstawiona została na 100 stronach standardowego tekstu. Składa się ze spisu treści i z następujących rozdziałów: *Wykaz stosowanych skrótów, Wstęp, Założenia i cel pracy, Pacjenci i metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Załączniki, Piśmiennictwo, Streszczenie, Summary, Spis tabel i rycin, Spis źródeł*.

We wstępie Doktorantka definiuje astmę, przedstawia krótko jej epidemiologię, propozycje rozpoznawania astmy u małych dzieci, a następnie szerzej omawia zagadnienia bezpośrednio związane z tematem prowadzonych badań, a więc czynniki wpływające na remisję choroby, a w zakresie patogenezy koncentruje się na procesach immunoregulacji.

Wśród omawianych zagadnień szczególnie trudne, ale i ważne z uwagi na grupę objętą badaniem jest rozpoznawanie astmy wczesnodziecięcej. Tak jak w całym piśmiennictwie tak i w omówieniu Doktorantki pojawiają się pewne nieścisłości dotyczące opisu i zróżnicowania populacji dzieci ze świszczącym oddechem (fenotypy obturacji, czy fenotypy astmy; str. 13 tekst – fenotypy obturacji i tabela 1 – fenotypy astmy) oraz dotyczące przewidywania i rozpoznawania astmy (przewidywanie wymagające dalszej weryfikacji czy rozpoznanie). Autorka cytuje kilka propozycji indeksów przewidywania astmy, szczegółowo omawia pierwowzór powstały na podstawie badań grupy profesora Martineza i jego modyfikacje, co jest w pełni uzasadnione, ponieważ ten indeks wykorzystywany był w opiece nad pacjentami objętymi badaniem. Warto jednak wspomnieć o propozycjach najnowszych, które uwzględniają te elementy, o które jak Autorka sugeruje należałoby indeksy uzupełnić. Przykładowo stężenie FENO > 10 ppb pojawiło się w zaproponowanej przez Singer i wsp. kolejnej modyfikacji API..

Najbardziej obszerna część wstępu dotyczy czynników o potencjalnym wpływie na remisję astmy. Omawiając czynniki genetyczne i środowiskowe Autorka cytuje prace wskazujące na ich znaczenie nie tylko dla remisji, ale także rozwoju astmy. Podobnie charakterystyka mikrośrodowiska odnosi się raczej do astmy w ogóle, a nie jej remisji. W cytowanych przez Doktorantkę badaniach dotyczących nabłonka u dzieci chorych na astmę opisano zmiany morfologiczne, a nie czynnościowe, choć oczywiście jego destrukcja oznacza utratę fizjologicznych funkcji. Podrozdział poświęcony ciężkości astmy wczesnodziecięcej zawiera szereg informacji na temat wyników badań czynnościowych, głównie testów nadreaktywności oskrzeli, co mogło by znaleźć odzwierciedlenie w tytule.

Bardzo ciekawy, napisany w sposób przejrzysty i wskazujący na dobrą znajomość zjawisk procesów immunopatogenezy jest podrozdział opisujący te markery immunotolerancji, które wybrano do oceny.

Podsumowując – we wstępie Doktoranta zawarła wiedzę niezbędną dla zrozumienia koncepcji pracy i interpretacji wyników.

Cel pracy jest rozwinięciem tytułu rozprawy. Doktorantka postawiła sobie ambitny cel kompleksowej oceny znaczenia różnych parametrów w przewidywaniu przebiegu astmy wczesnodziecięcej, w tym uwzględniła jak już wspomniałam oryginalne badania immunologiczne o potencjalnej, ale dotąd niezweryfikowanej wartości.

Rozdział *Materiał i metody* ma układ typowy, ale wymaga korekty i uzupełnienia. Brak informacji jaka była liczebność dzieci z i bez remisji w czasie pierwszej wizyty i u jakiego odsetka w ciągu 12 miesięcznej obserwacji, czyli w czasie wizyty drugiej i trzeciej zmieniono kwalifikację (potencjalnie możliwość dwukrotnej zmiany). Takie dane byłyby interesujące ponieważ odzwierciedlają stabilność (lub niestabilność) remisji. Finalnie analizowano dwie idealnie porównywalne pod względem liczebności grupy, a więc rodzi się pytanie, czy zaplanowane grupy uzupełniano do zaplanowanej liczby, czy był to losowy układ.

Zdefiniowanie remisji jako okresu bez objawów i leczenia wymaga w mojej opinii uszczegółowienia i precyzyjnej analizy występowania takich objawów jak kaszel, świsty po wysiłku, w nocy, analizy występowania zapaleń/infekcji dróg oddechowych i ich objawów, tym bardziej, że w analizowanym wieku jest to nadal problem dość częsty. Stwierdzone podwyższone stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym sugeruje istnienie reakcji zapalnej o subklinicznym znaczeniu.

Szczegółowe dane dotyczące pacjentów i wyników badań podane w załączniku wskazują na większe zróżnicowanie wieku (6 do 14 lat) niż zakres podany w kryteriach włączenia (6 do 10 lat). To oznacza, że remisję oceniano w szerszym zakresie wieku badanych.

Komentarza wymaga leczenie chorych bez remisji, w tym niepokojącym jest fakt, że 6 w grupie 40 leczonych (15%) przyjmowało wyłącznie długodziałający beta2 mimetyk, co można domniemywać nie było zaleceniem lekarskim, a raczej wskazuje na brak współpracy.

Uzupełnienia wymaga opis oznaczeń aslgE i określenia alergenów, przeciwko którym oznaczano przeciwciała w mieszankach (alergeny pokarmowe, pleśń, pyłki traw, pyłki drzew).

Wyniki badań przedstawione są bardzo, nawet zbyt bardzo syntetycznie tak w odniesieniu do analizowanych danych klinicznych jak i markerów immunologicznych. Tak syntetyczną prezentację wymuszają reguły publikacji w czasopiśmie, ale w rozprawie doktorskiej jest miejsce na szerszy opis wyników. Doktorantka w tabeli 3 umieściła wybrane dane kliniczne i wydaje się, że w podobny sposób można by przedstawić wyniki badań czynnościowych, oznaczeń FENO i badań immunologicznych. Porównanie wyłącznie kwartyli analizowanych parametrów pozbawia czytelnika informacji na temat zakresu wartości i skali odchyleń. W tabeli 5 zaznaczono istotną zależność remisji od stężeń FENO w zakresie 1 i 2 kwartyli, ale we wnioskach pojawia się informacja nie tylko o różnicach pomiędzy badanymi grupami, ale także uwaga, że w grupie z remisją wartość FENO była podwyższona (mimo braku objawów) w odniesieniu do normy, a więc te dane powinny być

pokazane w wynikach. Zastanawiające są wyższe wartości FENO u dzieci leczonych, bowiem na ogół ten parametr ten ulega szybkiej normalizacji, a wartości podwyższone sugerują niesystematyczne lub niewystarczające leczenie.

Dużym atutem pracy jest analiza statystyczna z zastosowaniem modelu wieloczynnikowej regresji logistycznej. Tabela 6 i rycina 1 wskazują na przygotowanie do anglojęzycznej publikacji wyników, na co te wyniki zapewne zasługują, ale w rozprawie bardziej odpowiedni byłby język polski.

W dyskusji Doktorantka odnosi wyniki badań własnych do danych z piśmiennictwa. Znaczenie analizowanych parametrów klinicznych jako predyktorów remisji jest różnie oceniane w różnych badaniach, na co istotny wpływ może mieć różny czas oceny. W niektórych badaniach oceniano chorych z wieloletnią, czasem kilkudziesięcioletnią remisją. Dodatkowo, podobnie jak we wstępie część cytowanych publikacji dotyczyła czynników ryzyka rozwoju astmy, a nie jej przebiegu. Sięgając po różne badania Doktorantka pokazuje, że nie ma pełnej zgodności wyników i stąd przewidywanie przebiegu choroby jest ciągle niedoskonałe. Najważniejszym predykatorem klinicznym braku remisji okazał się alergiczny nieżyt nosa, co może wskazywać na konieczność jeszcze bardziej celowanej terapii. Dyskusja nad wynikami markerów immunotolerancji uwzględnia najnowsze, ale niestety nieliczne dotąd dane co wynika z oryginalnej nowatorskiej koncepcji pracy i braku badań do porównania. Interesujące jest spostrzeżenie o większym zróżnicowaniu ekspresji badanych markerów u chorych z i bez alergicznego nieżytu nosa oraz z i bez uczulenia na roztocza kurzu domowego niż u chorych z lub bez remisji astmy. Doktorantka krytycznie ocenia uzyskane wyniki i sugeruje konieczność dalszych badań.

Całość rozprawy Doktorantka podsumowała w 7 wnioskach, które zawierają główne wyniki, wskazują na znaczenie patogenetyczne analizowanych predyktorów i ich potencjalny wpływ na przebieg choroby.


Piśmiennictwo obejmuje 143 pozycje, poprawnie zapisane, większość publikacji to prace oryginalne pochodzące z ostatnich lat, w tym także z roku 2018. Kilka, co najmniej 6 publikacji zapisanych jest podwójnie (3 i 39; 23 i 122; 44 i 123; 45 i 51; 105 i 109; 120 i 139). Wybiórcza analiza cytowań wskazuje na to, że nie zawsze cytowane prace są zgodne z treściami zawartymi w tekście rozprawy (np. pozycja 56 – nie zawiera danych na temat genetyki, pozycja 20 – nie dotyczyła markerów immunotolerancji, pozycja 31 nie dotyczyła ewolucji objawów. Jedna z publikacji ukazała się w języku chińskim, więc Doktorantka mogła mieć trudność w dotarciu do pełnego tekstu. Na stronie 13 Doktorantka powołuje się na pracę Savenije i wsp., ale autorami cytowanych pozycji (4 i 41) są inni badacze.

Ostatnia uwaga dotyczy kwestii językowej – wskazane byłoby ujednoczenie nazewnictwa -

Podsumowując stwierdzam, że praca będąca przedmiotem niniejszej recenzji jest cennym uzupełnieniem wiedzy klinicznej i immunologicznej na temat astmy

wczesnodziecięcej i jej ewolucji. Na uznanie zasługuje kompleksowość oceny (kliniczna, czynnościowa, immunologiczna), nowatorska koncepcja w zakresie immunoregulacji oraz krytyczne podejście do uzyskanych wyników. Z pozycji recenzenta sugeruję w przyszłości większą precyzję i staranność w charakterystyce badanych i w doborze piśmiennictwa, Oryginalna koncepcja rozprawy, umiejętna analiza wyników, krytyczny charakter przeprowadzonej dyskusji oraz zdolność właściwego wnioskowania skłaniają do stwierdzenia, że Autorka – lekarz medycyny Katarzyna Woicka - Kolejwa posiada odpowiednią wiedzę i umiejętność prowadzenia badań naukowych.

W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie dr Katarzyny Woickiej-Kolejwa do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Prof. dr hab. Anna Bręborowicz