

dr hab. med. prof UJK Rafał Zieliński
Collegium Medicum,
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Recenzja rozprawy doktorskiej
mgr Mileny Paprockiej-Zjawionej

pt. *"Kliniczne znaczenie pomiarów tlenu azotu w powietrzu wydychanym przez nos u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa z atopią i bez atopii."*

Tlenek azotu (NO) jest jedną z kluczowych cząsteczek biorących udział w biologicznych procesach w organizmie człowieka.

Tlenek azotu poprzez stymulację rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej (cGMP) w mięśniach gładkich ma wpływ na napięcie ściany naczyń krwionośnych.

Dodatkowo tlenek azotu pełni istotną rolę w procesie adhezji leukocytów i agregacji płytek krwi oraz regulacji poboru tlenu przez mitochondria.

Zapalenie jest procesem odpowiedzi organizmu na zewnętrzny lub wewnętrzny czynnik uszkodzający prowadzący do jego usunięcia i pozwalający na powrót tkanek objętych zapaleniem do stanu fizjologicznego.

Tlenek azotu odgrywa istotną rolę regulacyjną w przebiegu rozwoju stanu zapalnego, biorąc między innymi udział w immunologicznej regulacji proliferacji komórek pomocniczych T i produkcji cytokin.

W drogach oddechowych tlenek azotu jest produkowany przez liczne typy komórek, w tym przez komórki nabłonka błony śluzowej, tkankę nerwową w obrębie dróg oddechowych, komórki biorące udział w procesach stanu zapalnego tj. makrofagi, komórki tuczne, neutrofile oraz komórki śródbłonka naczyniowego.

Badania Kłaka i współpracowników z 2013 roku sugerują, że stężenie NO mierzone w obrębie górnych dróg oddechowych może być jednym z wskaźników stanu zapalnego górnego odcinka dróg oddechowych, m.in. w przebiegu alergicznego nieżyty nosa.

Podobnie badania Gustaffsona i Alvinga dowodzą znaczenia stężenia NO jako wskaźnika stanu zapalnego błony śluzowej dróg oddechowych w przebiegu astmy oskrzelowej.

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) jest jedną z najczęstszych przyczyn zgłaszalności do lekarza pierwszego kontaktu. Uważa się, że od 5,5% do 28% populacji cierpi z powodu przewlekłego zapalenia zatok.

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych można podzielić na PZZP z polipami nosa (PZZPzP) i PZZP bez polipów nosa (PZZPbP).

Alergia atopowa to genetycznie uwarunkowana reakcja, polegająca na nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej na małe dawki alergenów, w wyniku której dochodzi do nadmiernego wytwarzania przeciwciał IgE skierowanych przeciwko tym alergenom. Atopia stanowi predyspozycję do reakcji alergicznych i jest pojęciem szerszym od alergii. Jednocześnie zależność pomiędzy występowaniem atopii i przewlekłego zapalenia zatok jest tematem licznych doniesień naukowych.

Przytoczone dane świadczą o wadze problemu epidemiologicznego, społecznego i medycznego jakim jest przewlekłe zapalenie zatok u chorych z atopią i bez atopii.

Z wymienionych powyżej powodów podjęcie przez Doktorantkę tematu pracy poświęconej ocenie pomiarów stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym przez nos u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa z atopią i bez atopii jest cenne.

Doktorantka jako cele badań postawił sobie ocenę kliniczną znaczenia pomiarów stężenia NO (nNO) w powietrzu wydychanym przez nos u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa, i bez polipów z atopią i bez atopii, a w tym:

1. Analizę zależności pomiędzy stężeniem tlenu azotu a czynnikami socjodemograficznymi.
2. Ocenę wpływu określonych wartości wskaźnika masy ciała (BMI - body mass index) na poziom nNO.
3. Analizę wpływu palenia papierosów na stężenie nNO.

4. Porównanie poziomów nNO u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych i w grupie kontrolnej oraz u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami i bez polipów.
5. Zestawienie wartości tlenu azotu wydychanego przez nos u pacjentów z atopią i bez atopii w poszczególnych grupach badawczych.
6. Badanie związku między stężeniem nNO a stopniem nasilenia objawów klinicznych przewlekłego zapalenia zatok przynosowych mierzonymi wg wizualnej skali analogowej (VAS).
7. Analizę zależności między poziomem nosowego tlenu azotu a stopniem zaawansowania zmian chorobowych w tomografii komputerowej w skali Lund-Mackay.

Przedłożona do recenzji praca doktorska zawiera 120 stron tekstu, w tym 30 rycin i 14 tabel w tekście. Praca zawiera 192 pozycje piśmiennicze. Dysertacja zawiera 13 rozdziałów.

Pierwszy rozdział zawiera wykaz skrótów wraz z rozwinięciem użytych przez Doktorantkę w dysertacji.

W drugim rozdziale z 5 podrozdziałami Autorka dokonuje wprowadzenia w kwestie związane z podejmowanym tematem swojej pracy. W rozdziałach tych Doktorantka przedstawia rys historyczny badań nad znaczeniem tlenu azotu w medycynie. Następnie w sposób szczegółowy omawia budowę anatomiczną oraz fizjologię zatok przynosowych. W kolejnym podrozdziale Autorka przedstawia charakterystykę cząsteczki tlenu azotu oraz jej znaczenie w mechanizmie powstawania stanu zapalnego, w szczególności w obrębie górnych dróg oddechowych, w tym w jamie nosowej i zatokach przynosowych. W kolejnych podrozdziałach wstępu Doktorantka przybliży problem przewlekłego zapalenia zatok przynosowych, jego epidemiologii, mechanizmu powstawania przewlekłego stanu zapalnego w obrębie zatok przynosowych oraz diagnostyki różnicowej przewlekłego zapalenia zatok.

W następnym podrozdziale przedstawia podstawy postępowania diagnostycznego u chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych, zwracając szczególną uwagę na znaczenie badania podmiotowego, badań obrazowych, ocenę drożności jamy nosowej, powonienia, badanie histopatologiczne zmian błony śluzowej

oraz oceny jakości życia u chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych. Wydaje się jednak, że zabrakło w tym rozdziale informacji na temat znaczenia badania przedmiotowego w diagnostyce przewlekłego zapalenia zatok z polipami i bez polipów.

Na końcu drugiego rozdziału Doktorantka przedstawia możliwości wykorzystania oceny stężenia NO w obrębie górnego odcinka układu oddechowego u chorych z przewlekłym zapaleniem zatok.

W rozdziale tym, podobnie jak i w innych rozdziałach, Doktorantka nie ustrzegła się jednak od licznych skrótów myślowych oraz błędów stylistycznych. Autorka używa także w wielu miejscach mowy potocznej, która raczej nie powinna być używana w tekście rozprawy na stopień doktora. W drugim rozdziale Doktorantka używa skrótu EPOS i wyjaśnia jego znaczenie. Następnie jednak sugeruje, że skrót EPOS oznacza konferencję naukową, a nie dokument.

Po określeniu w kolejnym rozdziale celów pracy, Autorka w następnej części pracy zatytułowanej „Materiał” podaje m.in. kryteria płci, wieku oraz podstawy doboru grup wytypowanych do badania oraz w grupie kontrolnej. Podaje też jasno określone kryteria włączenia i wykluczenia w poszczególnych grupach badanych: grupie chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa, grupie chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych bez polipów oraz grupie kontrolnej.

W rozdziale następnym „Metody”, Autorka opisuje schemat badania zawierający badanie podmiotowe na podstawie kwestionariusza, określenie objawów chorobowych za pomocą wizualnej skali analogowej, ocenę zaawansowania zmian chorobowych w tomografii komputerowej (TK) oraz pomiar stężenia tlenu azotu w wydychanym przez nos powietrzu. W rozdziale tym brak jest jednak informacji na temat wyników badania przedmiotowego jamy nosowej u badanych w poszczególnych grupach. Z tekstu rozprawy wynika, że chorzy z przewlekłym zapaleniem zatok byli kwalifikowani do badania przez otolaryngologa. Wskazane byłoby jednak, żeby w końcowej wersji rozprawy znalazła się informacja na temat wyników oceny jamy nosowej w badaniu rynoskopowym i endoskopowym.

Następnie Doktorantka przedstawia metody statystyczne, których użyła do analizy zebranych danych.

Następny rozdział obejmuje recenzję wyników i ich omówienie. Doktorantka opisuje tu wyniki wszystkich części badania wymienionych w rozdziale „Metody”,

a także wyniki oceny statystycznej. Zostały one przedstawione w tekście za pomocą tabel i wykresów.

W rozdziale następnym zatytułowanym „Dyskusja” Autorka przedstawia przegląd piśmiennictwa dotyczący problematyki oceny zastosowania stężenia tlenu azotu u chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych oraz atopią. Zwraca uwagę na doniesienia sugerujące zależność wyników stężenia tlenu azotu od zmiennych metryczkowych, BMI, nałogu palenia tytoniu, różnych postaci przewlekłego zapalenia zatok oraz obecności atopii. Zwraca także uwagę na znaczenie wizualnej skali analogowej dla oceny nasilenia dolegliwości u chorych w przebiegu przewlekłego zapalenia zatok. Podkreśla także wyniki własnych badań wskazujące na korelację niektórych objawów przewlekłego zapalenia zatok u chorych z badanych grup i wyników badania stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym przez nos. W ostatnim podrozdziale dyskusji Doktorantka już w jego tytule potwierdza, że „klinicznie nosowy tlenek azotu jest łatwym i nieinwazyjnym wskaźnikiem mogącym służyć monitorowaniu zmian zapalnych u chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych”.

Ostatnim merytorycznym rozdziałem są „Wnioski”, które odpowiadają na pytania zawarte w celach pracy.

Oceniana dysertacja należy niewątpliwie do ciekawych jeśli chodzi o prace omawiające zagadnienia wykorzystania oceny stężeń gazów w wydychanym powietrzu przez jamę nosa u chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych. Przedstawiona rozprawa doktorska stanowi samodzielne rozwiązanie przez autorkę problemu naukowego oraz wykazuje Jej ogólną wiedzę teoretyczną z zakresu poruszanych zagadnień.

Proponuje jednak zmianę tytułu dysertacji z „Kliniczne znaczenie pomiarów tlenu azotu w powietrzu wydychanym przez nos u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa z atopią i bez atopii.” na „Kliniczne znaczenie pomiarów stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym przez nos u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa z atopią i bez atopii.”

Zmiana ta podkreśla rzeczywisty obiekt badań Doktorantki.

Z uwagi na to, iż przedstawiona mi do oceny praca magister **Mileny Paprockiej-Zjawionej** pt. ”Kliniczne znaczenie pomiarów tlenu azotu w powietrzu wydychanym przez nos u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa z atopią i bez atopii.” spełnia stawiane tego rodzaju rozprawom wymagania,

zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z prośbą o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized initial 'R' followed by several smaller, connected loops.

Kielce, 28 sierpnia 2021 r.

dr hab. n. med. prof. UJK Rafał Zieliński