



III KATEDRA PEDIATRII

KLINIKA PNEUMONOLOGII, ALERGOLOGII DZIECIĘCEJ I IMMUNOLOGII KLINICZNEJ

KIEROWNIK KLINIKI: PROF. DR HAB. MED. ANNA BRĘBOROWICZ

ul. Szpitalna 27/33

60-572 Poznań

tel. 061 849 13 13

fax. 061 848 01 11

e-mail: klinikapad@skp.ump.edu.pl

Poznań, dnia 20 stycznia 2019 r.

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. med. Hanny Sikorskiej-Szaflik

pt. „Ocena jakości życia i wybranych parametrów klinicznych w alergicznym nieżycie nosa u dzieci”

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) jest najczęstszą chorobą alergiczną wieku dziecięcego, o początku opóźnionym w stosunku do innych lokalizacji narządowych. Może być problemem izolowanym, ale częściej współistnieje z innymi chorobami, w patogenezie których także odgrywają rolę reakcje IgE zależne. Pozornie banalne, bo często występujące w przebiegu infekcji objawy takie jak kichanie, niedrożność czy świąd nosa, ze względu na nawrotowość lub przewlekłość stają się dla chorych z ANN uciążliwe, zaburzają normalne funkcjonowanie, aktywność życiową, sen. Mimo porządkowania i doskonalenia metod leczenia (wytyczne postępowania i ich aktualizacje), zwiększającego się arsenału leków i propozycji nowych terapii u wielu chorych objawy nie ustępują, są przyczyną cierpienia i obniżają jakość życia. W tej sytuacji wszelkie badania, które wzbogacają wiedzę na temat patogenezy choroby, optymalizują ocenę jej przebiegu i weryfikują metody diagnostyczne są ciągle potrzebne. Deficyt takich badań dotyczy przede wszystkim populacji dziecięcej i dlatego badania stanowiące przedmiot rozprawy doktorskiej dr Hanny Sikorskiej-Szaflik mają uzasadnienie i są potrzebne.

Rozprawa doktorska, przedstawiona została na 151 stronach standardowego tekstu, w tym 10 stron stanowią załączniki. Układ rozprawy jest typowy, a więc składa się ze spisu treści i z następujących rozdziałów: *Wykaz skrótów, Wstęp, Cel pracy, Pacjenci i metody, Wyniki, Omówienie, Wnioski, Piśmiennictwo, Streszczenia* (w języku polskim i angielskim), *Złączniki*. Uzupełnieniem mogłyby być jeszcze dwa rozdziały: *Wykaz tabel* i *Wykaz rycin*.

Podział rozdziałów na podrozdziały czyni opracowanie przejrzystym i ułatwia czytającemu analizę rozprawy .

We wstępie Autorka zawarła wszechstronną charakterystykę alergicznego nieżytu nosa. Poziom szczegółowości opisu niektórych elementów (wywiad, działania prewencyjne) wykracza poza potrzeby związane z wprowadzeniem w zagadnienie. Te nadmiernie szczegółowe fragmenty zawierają istotne dla praktyki treści edukacyjne, ale jako uzasadnienie do podjęcia tematu wystarczyłaby skrócona i bardziej syntetyczna wersja. Szczególną wartość ma ostatni podrozdział wstępu, z którego wynika, że ANN jest istotnym problemem zdrowotnym, jest niedoceniony, a w populacji dziecięcej w ogóle, a zwłaszcza w Polsce niezbadany pod kątem jakości życia. Doktorantka zwraca także uwagę na ograniczoną dostępność narzędzi badawczych i uzasadnia przydatność narzędzia wykorzystanego w rozprawie jego dostępnością, możliwością badania dzieci w szerokim zakresie wieku oraz ich rodziców, a także możliwością porównania własnych badań z wcześniejszymi realizowanymi w ramach międzynarodowego projektu GABRIEL.

Cel pracy jest rozwinięciem tytułu rozprawy w zakresie określenia wieku badanych i ich miejsca zamieszkania. Cele szczegółowe określają sposób analizy materiału: ocena jakości życia w badanej grupie, korelacja ze stanem klinicznym i metodami obiektywnej oceny, porównanie wyników badań własnych z wynikami badania GABRIEL. Tym jasno sformułowanym celem podporządkowany jest dalszy układ pracy – opis materiału, metod, prezentacja wyników.

Charakterystyka badanej grupy jest krótka, ale wyczerpująca i dzięki prezentacji tabelarycznej przejrzysta. Proponowałabym jednak uzupełnienie kryteriów interpretacji wyników badań alergologicznych stanowiących podstawę do rekrutacji dzieci do badania o: podanie źródła, na którym Doktorantka się oparła, komentarz dotyczący wyboru drugiej a nie pierwszej klasy asIgE jako kwalifikacji wyniku jako dodatni, uzupełnienia kryterium pozytywności punktowych testów skórnych o porównanie reakcji na alergen z próbą kontrolną. Można się domyślać, że w różnych poradniach stosowano zestawy diagnostyczne różnych producentów, ale ciekawe byłoby ustalenie jakie było różnicowanie. Informacje na temat producenta zestawów diagnostycznych i podstaw interpretacji testów podano w odniesieniu do punktowych testów skórnych powtarzanych przez Doktorantkę w czasie rekrutacji u dzieci, które nie były diagnozowane w ciągu ostatnich dwóch lat, natomiast brak wyników tych badań.

W wyborze metod badania zwrócić należy uwagę na wykorzystane w tak licznej grupie metod obiektywnej oceny takich jak pomiar szczytowego nosowego przepływu wdechowego, a zwłaszcza badanie cytologiczne wymazu z nosa.

Wyniki badań przedstawione są w postaci ich syntetycznego opisu, tabel i rycin. Dobrą decyzją – wobec bogactwa wyników jest prezentacja graficzna analiz wskazujących na

różnice istotne statystycznie i istotne korelacje między badanymi zmiennymi. Część rycin ilustruje także negatywne wyniki (np. wpływ liczby uczulających alergenów na wybrane parametry oceny przedstawiono graficznie tylko dla PNIF). Nasilenie objawów klinicznych oceniali pacjenci w skali punktowej i skali wizualno-analogowej. Uzupełnieniem tej subiektywnej oceny były wspomniane wyżej badania czynnościowe i cytologiczne. Doktorantka koreluje ogólną ocenę kliniczną i poszczególne objawy z wybranymi czynnikami o potencjalnym wpływie modyfikującym takimi jak płeć, miejsce zamieszkania, rodzaj nieżyty nosa, liczba alergenów uczulających i eozynofilia nosowa, a także z chorobami współistniejącymi. Szczegółowo analizuje także wyniki pomiaru szczytowego nosowego przepływu wdechowego i eozynofilii nosowej – te ostatnie wyniki w materiale pediatrycznym są unikalne.

Objawy choroby rodzice chorych dzieci oceniali najczęściej jako łagodne, najmniejsze było nasilenie świądu. Wykazano korelację oceny klinicznej dokonanej w skali punktowej i wizualno-analogowej, ale tylko wyniki tej ostatniej korelowały z eozynofilią nosową. Większe nasilenie objawów odnotowano u dzieci z sezonowym nieżytem nosa. U większości dzieci stwierdzono współistnienie innych chorób alergicznych, co jednak nie wiązało się z większym nasileniem objawów ANN. Zaskakujący jest brak korelacji pomiędzy ogólną oceną punktową nasilenia objawów i uczuciem zatkania nosa (blokady) a wynikami PNIF. Również eozynofilia nie korelowała ani z nasileniem objawów klinicznych ani z pomiarami PNIF.

Najbardziej obszerna część analizy wyników dotyczy badań jakości życia. Zwraca uwagę dysproporcja między wynikami oceny dokonanej przez dzieci i ich rodziców. Generalnie dzieci oceniają jakość życia znacznie gorzej niż rodzice (z wyjątkiem zdrowia fizycznego), najniżej w domenie kontaktów społecznych i rodziny (odpowiednio $24,2 \pm 19,2$ i $37,4 \pm 14,8$ na 100 możliwych punktów!). Ocena różnych domen przez dzieci była znacznie bardziej zróżnicowana niż ocena przez rodziców. W ocenie rodziców lepszą jakość życia mają dzieci młodsze. Pewne korelacje są trudne do wytłumaczenia jak np. lepsza jakość życia w domenie „kontakty społeczne” wraz ze wzrostem BMI, czy ujemna korelacja BMI i oceny jakości życia w domenie „szkoła/przedszkole”. Potwierdziła się spodziewana ujemna korelacja między oceną w skali T4SS i wizualno-analogową a oceną jakości życia w domenie „zdrowie fizyczne”. Tak jak nasilenie objawów (T4SS, VAS) było większe u dzieci z sezonowym ANN tak w tej grupie ogólna jakość życia oceniana przez dzieci była gorsza. Natomiast nieoczekiwanie uczulenie poliwalentne u dzieci z sezonowym ANN wiązało się z lepszą jakością życia niż uczulenie monowalentne. Tylko w opinii rodziców choroby współistniejące z ANN pogarszają „zdrowie fizyczne” dzieci. W ich opinii immunoterapia istotnie poprawia jakość życia, czego nie wykazano dla innych metod leczenia.

Ciekawym przedsięwzięciem było porównanie wyników aktualnych własnych badań Doktorantki z badaniami przeprowadzonymi w ramach realizacji projektu GABRIEL. Istotne statystycznie różnice nie dotyczyły całościowej oceny, ale trzech domen. W domenie „zdrowie fizyczne” dzieci aktualnie oceniane wypadły gorzej, w domenach „kontakty społeczne” i „szkoła/przedszkole” ich jakość życia była lepsza. Jakość życia dzieci w badaniu GABREIL obniżała się wraz z wiekiem chorych dzieci.

Przedstawiony przeze mnie skrócony opis uzyskanych przez Doktorantkę wyników tłumaczy dlaczego ich omówienie i dyskusja nad nimi była niełatwym zadaniem. Zróznicowanie wyników oceny różnych parametrów i często brak korelacji pomiędzy nimi lub korelacje wycinkowe dowodzi, że zaproponowana przez Doktorantkę wielokierunkowa ocena jest potrzebna, dostarcza pełnej charakterystyki chorych i powinna ułatwić planowanie potrzeb w zakresie terapii.

W dyskusji Doktorantka konfrontuje wyniki badań własnych z danymi z piśmiennictwa, danymi które jak już wspomniałam są bardzo zróżnicowane. Dyskusja nad wynikami badań jest ciekawa, uporządkowana i kompleksowa. Zawiera komentarz do wszystkich oryginalnych spostrzeżeń. Doktorantka bardzo szczegółowo analizuje wcześniej publikowane prace i próbuje znaleźć przyczyny rozbieżności w wynikach uzyskanych w różnych badaniach. Całość dyskusji dowodzi dobrej znajomości poruszanych problemów. W dyskusji wykorzystano doniesienia z czasopism zagranicznych jak i polskich.

Całość rozprawy Autorka kończy 10 wnioskami, które stanowią podsumowanie przeprowadzonych badań własnych. Wnioski uwzględniają najbardziej istotne spostrzeżenia, w pełni odpowiadają na ustalone na wstępie cele pracy. Jednocześnie jednak zawierają zbędne sformułowania jak we wniosku 1 „Warto zadbać.”; we wniosku 2 „Uważna obserwacja...” oraz stwierdzenia, które nie znajdują uzasadnienia w przeprowadzonych badaniach np. wniosek 3 „Badanie cytologiczne pozostaje istotne w ułatwieniu rozpoznania ANN, monitorowaniu terapii, a także w różnicowaniu ANN z innymi schorzeniami” i cały wniosek 10: „Najlepszą ocenę stanu zdrowia pacjenta, prawidłowy dobór terapii i weryfikację jej skuteczności można uzyskać przez wielokierunkowe działania obejmujące ocenę jakości życia, stosowanie obiektywnych metod klinicznych i zapis subiektywnych odczuć pacjenta”.

Piśmiennictwo obejmuje 161 pozycji, w tym tylko 13 prac polskich Autorów. Piśmiennictwo odzwierciedla niedostatek polskich badań na temat podjęty przez Doktorantkę. Piśmiennictwo uszeregowano według kolejności cytowań. Piśmiennictwo jest cytowane i zestawione poprawnie. Zapis notatek bibliograficznych jest perfekcyjny.

Rozprawa została przygotowana starannie, napisana jest na ogół poprawnym językiem. Pewne sformułowania wymagają korekty jak np. „ani wzrost, ani waga nie oddziałują na wynik” (strona 22), „miasteczko” (strona 12), „porównanie oceny jakości życia w ANN w

zależności od wieku..” (strona 31), „waga ciała” zamiast „masa ciała”, „poziom PNIF” zamiast „wartość PNIF”.

Powyższe drobne uchybienia nie umniejszają wartości rozprawy, która jest ciekawym, wartościowym i bardzo potrzebnym opracowaniem.

Podsumowując stwierdzam, że praca będąca przedmiotem niniejszej recenzji jest ważnym uzupełnieniem dotychczasowej oceny dzieci chorych na alergiczny nieżyt nosa. Założone przez Doktorantkę cele pracy zostały w pełni zrealizowane.. Wkład pracy, wnikliwa analiza wyników, rzeczowy i krytyczny charakter przeprowadzonej dyskusji oraz zdolność właściwego wnioskowania potwierdzają dobrą znajomość problemów chorych na ANN i skłaniają do stwierdzenia, że Autorka – dr Hanna Sikorska – Szaflik jest przygotowana do prowadzenia badań naukowych.

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 i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.)

W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Powstańców Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie dr Hanny Sikorskiej – Szaflik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik Kliniki
Pneumologii, Alergologii Dziecięcej,
i Immunologii Klinicznej
Prof. dr hab. Anna Bręborowicz
Prof. dr hab. med. Anna Bręborowicz