



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY  
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

**Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym**  
Warszawa, ul. Żwirki i Wigury 63 A

Warszawa, dn. 2019.05.20

**Recenzja pracy doktorskiej lekarz Pauliny Najgrodzkiej pt. „Ocena przydatności przezklatkowej ultrasonografii płuc w diagnostyce zmian płucnych w przebiegu pierwotnych niedoborów odporności u pacjentów pediatrycznych”**

wykonanej pod kierunkiem promotora Prof. dr hab. n. med. Roberta Śmigła z Katedry Pediatrii, Zakładu Propedeutyki Pediatrii i Chorób Rzadkich oraz promotor pomocniczej dr n.med. Aleksandry Lewandowicz-Uszyńskiej z III Katedry i Kliniki Pediatrii, Immunologii i Reumatologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

**Uwagi wstępne**

W swojej opinii założyłem, że lekarz Paulina Najgrodzka spełnia wymagania zawarte w artykułe 11 *Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora*, które z mocy art. 179 ust. 1 *Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. - Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* nadal obowiązują dla przewodów doktorskich wszczętych w okresie do dnia 30.04.2019 r. z tym, że stopień lub tytuł nadaje się zgodnie z klasyfikacją dziedzin nauki i dyscyplin naukowych oraz dyscyplin artystycznych (Dz. U. z 2018 r. poz. 1818).

Zgodnie cytowaną podstawą prawną, celem mojej recenzji jest stwierdzenie spełnienia wymogów określonych artykułe 13 ust. 1. *Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym*, to jest przedstawienie szczegółowego uzasadnienia, że oceniana rozprawa doktorska: stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a doktorantka wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie nauk medycznych oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Niniejszym stwierdzam, że lek. Paulina Najgrodzka spełnia wymienione wymagania. Podstawą mojej oceny była lektura pracy, publikacji doktorantki i piśmiennictwa z zakresu zagadnienia, jak też posiadana wiedza oraz doświadczenie wynikające z zaangażowania naukowego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Poniżej przedstawiam uzasadnienie.

**Ocena znaczenia problemu badawczego i oryginalności rozwiązania przedstawionego w pracy doktorskiej**

Doktorantka w swojej rozprawie analizuje wyniki przezklatkowej ultrasonografii płuc u dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności, leczonych substytucją immunoglobulin. Ponieważ zaburzenia odporności sprzyjają zakażeniom układu oddechowego, a jednocześnie mogą stanowić istotne przeciwwskazania do klasycznej diagnostyki rentgenowskiej ze względu na duże ryzyko nowotworzenia związane z niestabilnością chromosomalną charakterystyczną dla niektórych PNO, jak zespoły Nijmegen oraz Ataksja-Teleangiektazja, jak też anemia Fanconiego, istnieje realne zapotrzebowanie na opracowanie alternatywnych metod diagnostyki obrazowej. Przeklatkowe USG płuc to metoda nowa, jeszcze nie spopularyzowana, która jest bezpieczna i nisko-kosztowa w porównaniu z obrazowaniem za pomocą rezonansu magnetycznego. Diagnostyka obrazowa z użyciem USG umożliwia znacznie dokładniejszą ocenę stanu zdrowia pacjenta niż zwykłe badania lekarskie. Publikacji na ten temat brakuje, zatem niniejsza praca doktorska nie tylko wypełnia lukę w wiedzy, ale jednocześnie jest pionierska. Oryginalnym odkryciem autorki jest stwierdzenie zależności między występowaniem guzków podopłucnowych z towarzyszącymi artefaktami linii C, a częstością występowania zapaleń płuc w przeszłości. Autorka obserwowała tym więcej guzków, im częściej pacjent chorował w przeszłości. Ponadto Doktorantka dokonała porównania nieprawidłowości stwierdzonych w badaniu USG wśród pacjentów z PNO z objawami infekcji w stosunku do pacjentów z zakażeniami układu oddechowego z grupy kontrolnej. Zaobserwowała istotnie częstsze występowanie małych konsolidacji zapalnych (<10x10mm) w porównaniu z grupą kontrolną (Tabela 13, Wykres 5), w tym różnicę w częstości występowania zmian śródmiąższowo-pęcherzykowych na korzyść grupy badanej (Tabela 15, Wykres 7). Na podstawie tych danych wysnuła wniosek, iż obraz zapalenia płuc w u dzieci z PNO jest bardziej subtelny w porównaniu z grupą kontrolną i choć przyjmuje postać konsolidacji zapalnych o wyglądzie mięszu wątroby z obecnością dynamicznego bronchogramu powietrznego, jednak wymiary tych konsolidacji są znacznie mniejsze niż u pacjentów immunokompetentnych.

Reasumując, Autorka podjęła oryginalny zbadany problem medyczny o dużym znaczeniu praktycznym stosując do jego rozwiązania odpowiednio dobrane metody badawcze. Elementem potwierdzającym samodzielność przeprowadzenia badania jest materiał własny, obejmujący 40 badanych dzieci z PNO oraz 40 dzieci w grupie kontrolnej, a jakość badania gwarantuje jego przeprowadzenie w renomowanym ośrodku o dużym doświadczeniu badawczym.

### **Uwagi do pracy**

Najważniejszą uwagą do pracy jest dobór grupy kontrolnej, którą stanowiły ogólnie zdrowe dzieci hospitalizowane z powodu zapalenia płuc, różniły się zatem od grupy badanej przynajmniej dwiema cechami: brakiem PNO oraz obecnością zapalenia płuc. Znacznie prościej i lepiej byłoby, gdyby różnica dotyczyła jedynie jednej cechy.

Kolejna uwaga dotyczy braku jasno określonej tezy pracy. Lekarz Paulina Najgrodzka nie stawia w swojej dysertacji jednej tezy, której prawdziwość będzie następnie starała się wykazać w rozprawie, co jest podejściem klasycznym. Doktorantka formułuje natomiast wyraźne cele pracy, jakie zamierza osiągnąć. Celem głównym pracy była „ocena przydatności przezklatkowego badania ultrasonograficznego płuc jako metody diagnostycznej zmian w płucach u dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności, natomiast cele szczegółowe pracy obejmowały:

1. Określenie obrazu ultrasonograficznego zmian płucnych występujących u pacjentów chorujących na pierwotne niedobory odporności.
2. Zdefiniowanie obrazu zmian o charakterze infekcyjnym w grupie badanej.

### 3. Porównanie obrazu ultrasonograficznego płuc w grupie badanej z grupą kontrolną”.

Autorka przekonująco uzasadnia wybór tematu i celów oraz trafnie dostrzega lukę w obecnej wiedzy oraz potrzebę kliniczną. Przedstawione przez Doktorantkę cele cechują się oryginalnością pod względem poznawczym, na co wskazałem powyżej. Kolejna uwaga dotyczy konstrukcji badania. Badanie obserwacyjne, które przeprowadzono może służyć jedynie do wstępnego opisu zjawisk wymagających dalszej, bardziej wnikliwej oceny, chciałbym by Doktorantka poszła o krok dalej i przeprowadziła analityczne badanie kliniczno-kontrolne, wówczas można by zbudować tabelę możliwości (*contingency table*) i wysnuć wnioski dotyczące związków przyczynowych.

#### **Ocena zakresu ogólnej wiedzy teoretycznej w dyscyplinie nauk medycznych wykorzystanej w pracy**

Dysertacja jest wynikiem profesjonalnych zainteresowań lek. Pauliny Najgrodzkiej oraz pracy w renomowanym ośrodku, który umożliwił jej wykonanie. Przedłożona praca doktorska ma charakter interdyscyplinary, co należy wysoko ocenić, gdyż dzięki temu Autorka wykazała się aktualną wiedzą w zakresie radiologii, immunologii oraz pediatrii. Znajomość wymienionych dziedzin najbardziej widoczna jest we wstępie oraz dyskusji, które stanowią wartościowe elementy rozprawy. We wstępie Doktorantka przedstawia pierwotne niedobory odporności z podaniem ich epidemiologii, diagnostyki, podziału i patomechanizmu. Akcentuje ich heterogenny i wieloskładnikowy charakter, zwracając uwagę na poważne konsekwencje późnego rozpoznania. Opisuje najważniejsze objawy ostrzegawcze PNO u dzieci i dorosłych oraz krótko charakteryzuje poszczególne jednostki chorobowe zaliczone do PNO. Następnie skupia się na infekcjach dróg oddechowych, które uznając za największy problem kliniczny dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności. W dalszej części wstępu Autorka wprowadza w technikę przezklatkowego badania ultrasonograficznego płuc analizując wady i zalety tej metody diagnostycznej. Przedstawia prawidłowy obraz badania, jak też opisuje typowe nieprawidłowości, uwzględniając częste odchylenia u dzieci z PNO. Opis ilustruje bogatym materiałem graficznym zarówno własnym jak pochodzącym z innych źródeł.

**Uwagi do wstępu** – Doktorantka nie podała szczegółów zamieszczonych grafik – zdjęć z badania USG (ryc.4-22), co moim zdaniem zubożyło pracę. Warto byłoby podać przynajmniej wiek i krótką charakterystykę pacjentów, których obrazy USG zamieszczono. Z kolei ryciny 1-3 zaczerpnięte, jak się domyślam, z Internetu nie mają podanego źródła. Wstępną diagnostykę PNO uzupełniłbym o odpowiedź na szczepienie – np. oznaczenie swoistych przeciwciał przeciwtężcowych lub anty-HBs, co pozwala ocenić funkcję odpowiedzi humoralnej.

W dyskusji Doktorantka skupia się na znaczeniu diagnostyki obrazowej zakażeń układu oddechowego u dzieci z PNO, argumentując że diagnostyka obrazowa może przyczynić się do wczesnego rozpoznania PNO, zanim dojdzie do rozwoju zmian przewlekłych oraz powikłań. Podkreśla przeciw wskazania do badań z użyciem promieniowania rentgenowskiego, których uniknięcie ma duże znaczenie dzieci z PNO z niestabilnością chromosomową. Następnie omawia zaobserwowane w badaniu własnym postacie zajęcia układu oddechowego, w tym zapalenia płuc o różnej etiologii bakteryjnej oraz choroby płuc o podłożu autoimmunizacyjnym. Zwraca uwagę na możliwość wielokrotnej oceny płuc za

pomocą przezklatkowego badania ultrasonograficznego, co stanowi postęp w diagnostyce i monitorowaniu dzieci z PNO, jej bezpieczeństwo, a także duże możliwości diagnostyczne i szeroką dostępność tej techniki. Z zalet badania przezklatkowego wymienia: krótki czas badania, większa szybkość i bezpieczeństwo w porównaniu z diagnostyką rentgenowską, możliwość podjęcia wczesnej decyzji klinicznej i wielokrotnego powtórzenia ultrasonografii w celu monitorowania stwierdzonych patologii, brak efektów ubocznych oraz możliwość diagnostyki przyłóżkowej. Z ograniczeń wskazuje na: możliwość uwidocznienia jedynie zmian patologicznych, które sąsiadują bezpośrednio z opłucną, choć wedle doniesień dotyczy to aż 98% przypadków, obecność struktur kostnych: mostka, żeber, łopatek, które absorbują wiązkę ultradźwiękową, uniemożliwiając ocenę struktur leżących w ich cieniu oraz zanik zmian pod wpływem czasu i leczenia, co akurat dotyczy wszystkich technik obrazowania. Doktorantka zwraca uwagę, że ograniczeniem badania PBUP jest mała swoistość większości zmian stwierdzanych w badaniu przezklatkowym, co powoduje konieczność interpretacji jego wyników w kontekście wywiadu, stanu klinicznego oraz wyników innych badań. Zauważa także, że ograniczeniem jest mała liczba badana grupa. Doktorantka przywołuje w tekście liczne, starannie dobrane pozycje piśmiennictwa z odpowiedniej dziedziny.

Reasumując, Doktorantka przez swobodne poruszanie się w zagadnieniach związanych z tematyką swojej rozprawy dowiodła posiadania szerokiej, interdyscyplinarnej wiedzy w dziedzinie medycyny.

### **Ocena umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej wykazanej w trakcie przygotowywania wyników pracy i ich prezentacji**

Przeważająca do oceny dysertacja została oparta na wynikach własnego prostego badania obserwacyjnego przeprowadzonego przez Doktorantkę, którego materiał stanowiło 40 pacjentów z PNO w wieku od 89 miesięcy do 19 lat leczonych w latach 2017-2019 oraz 40 dzieci w wieku od 3 miesięcy do 17 lat w grupie kontrolnej. Liczebność grupy wystarczyła do realizacji postawionych celów. Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej (Nr KB - 251/2017) oraz zorganizowała finansowanie badań. Jasno sprecyzowała cele pracy. Zgodnie z zasadami projektowania badania podstawą właściwej identyfikacji przypadków jest ich dokładne zdefiniowanie. Autorka określiła jasne kryteria włączenia do grupy badanej oraz właściwie dobrała grupę kontrolną, przestrzegając zasady by kontrole pochodziły z tej samej populacji źródłowej. Metodyka pracy została opisana wystarczająco dokładnie. Doktorantka przeprowadziła analizę statystyczną wyników, które zostały opisane precyzyjnie i stanowią o wysokiej wartości poznawczej pracy. Wyniki opisała odpowiednim dla rozprawy naukowej językiem, z umiejętnym wykorzystaniem tabel i rycin. Doktorantka sprawnie poprowadziła dyskusję oraz wysnuła poprawne pod względem metrologii wnioski. Stwierdziła, że przezklatkowe badanie ultrasonograficzne płuc jest przydatne w diagnostyce zmian płucnych u dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności, a u dzieci z niestabilnością chromosomową stanowi jedyne dostępne badanie obrazowe. Dowiodła, że obraz zmian płucnych pacjentów z PNO różni się od obrazu USG płuc pacjentów z prawidłową odpornością oraz wykazała, że zmiany zapalne płuc u pacjentów z PNO widoczne w badaniu PBUP mają charakter konsolidacji podopłucnowych o zdecydowanie mniejszych wymiarach niż stwierdzane u dzieci immunokompetentnych. Przygotowana na podstawie przeprowadzonych badań praca doktorska ma typowy układ obejmujący wykaz stosowanych skrótów, wstęp, cel pracy, materiał i metody z podaniem kryteriów włączenia i wyłączenia do grupy badanej i kontrolnej, analizę statystyczną, wyniki, dyskusję, obserwacje

i wnioski, streszczenie polskie i angielskie oraz piśmiennictwo. Podkreślam ich prawidłowe proporcje, stąd formę rozprawy oceniam bardzo wysoko. Wywody są spójne i logiczne. Szczególnie przyjemny w czytaniu i płynnie prowadzony jest wywód dotyczący przezklatkowego badania ultrasonograficznego płuc, dyskusja oraz krytyczna ocena badań własnych, które to elementy rekompensują wspomniane przeze mnie wyżej niedostatki.

### Podsumowanie i wnioski

(1) Po lekturze przedstawionymi mi do oceny rozprawy doktorskiej oraz zapoznaniu się z dorobkiem naukowym Kandydatki, w tym pracą indeksowaną w bazie Pubmed [1] stwierdzam, że podjęty przez Doktorantkę temat jest oryginalny i nowatorski. Przedstawiona mi do recenzji praca cechuje się interdyscyplinarnością i starannością edytorską. Doktorantka w szczegółowy sposób przedstawia potrzebne informacje we wstępie, dyskusję przeprowadza na dobrym poziomie i prawidłowo wyciąga wnioski, które stanowią odpowiedź na założone cele. Autorka wykazała się dobrą umiejętnością korzystania z literatury przedmiotu zrecenzje cytując właściwie dobrane publikacje, co dowodzi dobrej znajomości aktualnego piśmiennictwa medycznego. Doktorantka zna i prawidłowo stosuje metody badawcze, potrafi właściwie zaplanować, zorganizować i przeprowadzić badanie obserwacyjne, a następnie poprawnie zinterpretować jego wyniki. Wypracowała dobry warsztat pisarski. Rozprawa doktorska lekarz Pauliny Najgrodzkiej posiada walory oryginalności i wnosi wartość dodaną do wiedzy na temat przydatności przezklatkowego badania ultrasonograficznego płuc u dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności i tym samym spełnia warunki określone w artykule 13 ust.1 Ustawy o stopniach naukowych z 2003 roku. Pracę oceniam wysoko przede wszystkim za formę, sposób opracowania wyników i prowadzenie dyskusji.

Reasumując uważam pracę doktorską za wartościową, a jej Autorkę za osobę, która wykazała się zaangażowaniem i dojrzałością cechującą pracownika naukowego. Uwzględniając powyższe, pozytywną konkluzję, którą sformułowałem na początku tej opinii uznaję za zasadną i wobec spełnienia wymagań dotyczących prac doktorskich podanych w obowiązujących przepisach, mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie lek. Pauliny Najgrodzkiej do kolejnego etapu procedowania doktoratu. Jednocześnie ze względu na wspomniane wyżej walory wnioskuje o wyróżnienie pracy.

KIEROWNIK  
Kliniki Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym  
  
dr hab. n. med. Ernest Kuchar

---

[1] Najgrodzka P, Buda N, Zamojska A, Marciniewicz E, Lewandowicz-Uszyńska A. Lung Ultrasonography in the Diagnosis of Pneumonia in Children-A Metaanalysis and a Review of Pediatric Lung Imaging. *Ultrasound Q.* 2019 Jan 21. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000411.



KLINIK  
Klinische Abteilung  
Dr. med. Ernst Kuchler

Ernst Kuchler