

Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Macieja Kusińskiego pt. „Analiza wpływu wybranych czynników środowiskowych na występowanie i nasilenie zmian w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych”

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych jest powszechnie występującą chorobą górnych dróg oddechowych. Duże zróżnicowanie fenotypowe tej choroby (zapalenie z polipami i bez polipów) oraz endotypowe (zapalenia typu T1, T2 i T3) wskazuje na złożoność jej patomechanizmu. Istotną rolę w rozwoju przewlekłego zapalenia zatok przypisuje się uwarunkowaniom genetycznym oraz czynnikom środowiskowym (m.in. paleniu papierosów, narażeniu na grzyby, wirusy, bakterie, alergeny, zawilgoceniu pomieszczeń, czy zanieczyszczeniom powietrza).

Zanieczyszczenie powietrza, jako jeden z czynników inicjujących proces zapalny w górnych i dolnych drogach oddechowych, było przedmiotem kilku wcześniejszych badań. Wykazano m.in. związek między zanieczyszczeniem powietrza związanym z ruchem ulicznym (*Traffic-related air pollution*; TRAP), w tym NO₂ i spalinami silników diesla a rozwojem astmy oraz wpływ tego typu narażenia na zaostrzenia w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP). Część badań wskazywała również na związek między zanieczyszczeniami powietrza (TRAP, pył zawieszony PM_{2.5}) a ryzykiem wystąpienia alergicznego nieżytu nosa. Jednak jedynie pojedyncze, prowadzone w ostatnich latach prace dotyczą wpływu zanieczyszczeń powietrza na występowanie i przebieg przewlekłego zapalenia zatok przynosowych (PZZP). Jak dotąd wykazano, że narażenie na PM_{2.5} może wpływać na ciężkość przebiegu zapalenia zatok przynosowych bez polipów nosa, mierzonego odsetkiem chorych wymagających zabiegu operacyjnego oraz, że choroba ta może występować częściej w miastach niż na terenach wiejskich.

Celem pracy doktorskiej było „zbadanie związku między narażeniem na zanieczyszczone powietrze a występowaniem i nasileniem zmian w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych”.

Praca ma klasyczny układ, wraz z abstraktem w języku angielskim liczy 93 strony. Wstęp poprzedzony jest wykazem skrótów oraz spisem tabel (20) i rycin (24). Po dyskusji i wnioskach zamieszczone są krótkie rozdziały „Autokrytyka” oraz „Nowe kierunki badań”.

WSTĘP

W liczącym 14 stron wstępie, Doktorant opisuje krótko symptomatologię PZZP, a następnie, posiłkując się najnowszymi wytycznymi europejskimi EPOS 2020, omawia podział pierwotnego i wtórnego PZZP w zależności od lokalizacji anatomicznej zmian oraz dominującego endotypu i fenotypu choroby. Kolejno przytacza dane epidemiologiczne oraz w sposób zwięzły i czytelny omawia patofizjologię PZZP, uwzględniając najbardziej aktualną wiedzę dotyczącą uwarunkowań genetycznych choroby oraz mechanizmów

immunologicznych leżących u podłoża jej rozwoju. Najwięcej miejsca we wstępie poświęcone jest omówieniu dotychczas opublikowanych prac dotyczących zależności między zanieczyszczeniami powietrza a PZZP. Ważnym doniesieniem była praca z 2016 roku wskazująca na istotny wzrost ryzyka rozwoju PZZP u nowojorskich strażaków narażonych na pyły emitowane po ataku na World Trade Center. Autor omawia też szczegółowo rolę pyłu zawieszonego o średnicy cząstek $2,5\mu$ (PM_{2.5}) jako głównego czynnika inicjującego proces zapalny w błonie śluzowej nosa. W ostatnim rozdziale wstępu omówione są zwalidowane skale Lund-Mackay (LM) i Lund-Mackay w modyfikacji Zinreicha (LMmZ) stosowane powszechnie do oceny stopnia zaawansowania zmian chorobowych w tomografii komputerowej (TK) zatok przynosowych.

MATERIAŁ I METODY

Grupę badaną stanowiło 96 dorosłych pacjentów z rozpoznaniem PZZP (wyszukiwanych z bazy danych po kodzie jednostki chorobowej J32 lub J33 wg ICD-10) konsultowanych lub hospitalizowanych w latach 2014-2016 w Poradni Otolaryngologicznej i Klinicznym Oddziale Otolaryngologicznym 4. Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Kryteria włączenia do badań stanowiły: bycie mieszkańcem Wrocławia (adres zameldowania) oraz dostępne w dokumentacji medycznej badanie tomografii komputerowej (TK) zatok w trzech płaszczyznach (czołowej, poziomej i strzałkowej). Grupę kontrolną stanowiło 27 dorosłych pacjentów z rozpoznaniem PZZP (kod jednostki chorobowej J32 lub J33 wg ICD) konsultowanych / hospitalizowanych w latach 2014-2016 w ww placówkach medycznych (11 chorych) oraz hospitalizowanych w Oddziale Otolaryngologicznym Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu (16 chorych). Kryteria włączenia do badań stanowiły: bycie mieszkańcem gminy województwa dolnośląskiego, w której pomiary środowiskowe prowadzone w latach 2014-2016 nie wykazały przekroczenia średniorocznych dopuszczalnych stężeń dla NO₂, PM_{2.5} i PM₁₀ oraz dostępne w dokumentacji medycznej badanie TK zatok w trzech płaszczyznach (czołowej, poziomej i strzałkowej). Z badań zostali wykluczeni chorzy z PZZP z zaostrzeniem procesu zapalnego zatok (z poziomem płynu), zapaleniem zębopochodnym i innymi niezapalnymi przyczynami zmian w zatokach.

Ocenę zmian zapalnych zatok i kompleksów ujściowo- przewodowych przeprowadzono z użyciem subiektywnych skal liczbowych LM (punktacja od 0 do 24 pkt) i LMmZ (punktacja od 0 do 54 pkt). W grupie badanej, oprócz wyniku badania TK zatok przynosowych, pozyskano również dane kliniczne, m.in. o obecności polipów.

Ocenę narażenia na zanieczyszczenia powietrza na terenach zamieszkałych przez osoby włączone do badań zaczerpnięto z publikacji Wojewódzkiego Inspektoratu Ochrony Środowiska we Wrocławiu z kwietnia 2016 roku. Ocena ta dotyczyła 2015 roku i nie różniła się istotnie w porównaniu z latami 2014 i 2016.

Dla zweryfikowania hipotezy badawczej o istnieniu zależności między występowaniem zanieczyszczenia środowiska, mierzonym występowaniem przekroczenia średniorocznych norm dla NO₂, PM_{2.5} i PM₁₀ (zgodnie z Wytycznymi Komisji Europejskiej do decyzji 2011/850/UE), a nasileniem zmian zapalnych zatok przynosowych w badaniu TK Doktorant

zastosował dobrze dobraną baterię testów statystycznych, uwzględniająca m.in. różnice w wielkości grupy badanej i kontrolnej oraz asymetryczne rozkłady ocen nasilenia zmian w zatokach przynosowych w obu grupach pacjentów.

WYNIKI

Przeprowadzone analizy statystyczne nie potwierdziły głównej hipotezy postawionej w pracy, tj. istnienia zależności między narażeniem na zanieczyszczenia powietrza w stężeniach przekraczających średnioroczne normy a nasileniem zmian zapalnych w zatokach ocenianych w badaniu TK. W obu skalach brak było różnic między grupą badaną i kontrolną zarówno w odniesieniu do nasilenia zmian zapalnych ocenianych łącznie dla wszystkich zatok i kompleksów ujściowo-przewodowych, jak i oddzielnie dla poszczególnych zatok (czołowe, sitowe, szczękowe, klinowe) oraz kompleksów ujściowo-przewodowych.

W analizie wszystkich kobiet i mężczyzn łącznie Doktorant wykazał istotny wzrost stopnia nasilenia zmian zapalnych u kobiet wraz z wiekiem i brak takiej tendencji u mężczyzn. W analizie oddzielnej dla grupy badanej i kontrolnej, w grupie badanej, Doktorant wykazał istotnie większe nasilenie zmian w TK zatok w grupie kobiet powyżej 55 lat w porównaniu z grupą do 55 lat, jednak jedynie dla skali L-M oraz istotnie większe nasilenie zmian w TK zatok w grupie mężczyzn powyżej 35 lat w porównaniu z grupą do 35 lat w obu skalach. Nie obserwowano natomiast takich zależności w grupie kontrolnej. W grupie badanej wiek okazał się jedynym niezależnym predyktorem nasilenia zmian zapalnych zatok przynosowych.

Autor wykazał również silne korelacje liniowe między wynikami oceny zmian zapalnych w TK zatok uzyskanymi w skali Lund-Mackay i Lund Mackay w modyfikacji Zinreicha oraz silne powiązanie ocen w obu skalach mierzone wartością wskaźnika kappa Cohena, co świadczy o możliwości zamiennego korzystania z obu skal.

Dodatkowo do statystyk zasadniczych w aspekcie realizacji głównej hipotezy badawczej, dysponując danymi klinicznymi w grupie badanej, Doktorant wykazał, że czynnikiem predysponującym do większego nasilenia zmian zapalnych jest obecność polipów nosa. W grupie kontrolnej nie oceniono czynników determinujących nasilenie zmian zapalnych w TK zatok ze względu na brak pozyskania danych.

DYSKUSJA

W liczącej 11 stron dyskusji Doktorant odnosi wyniki swoich badań do danych literaturowych oraz przedstawia własne hipotezy dotyczące potencjalnego wpływu zanieczyszczenia powietrza na występowanie i nasilenie zmian zapalnych ocenianych w TK zatok. Dużo uwagi Doktorant poświęca wykazanemu w pracy wzrostowi nasilenia zmian w zatokach wraz z wiekiem i potencjalnemu znaczeniu zanieczyszczenia powietrza dla tej tendencji. Podnosi rolę hormonów, w tym w szczególności znaczenie ochronne estrogenów dla rozwoju choroby u kobiet oraz rolę narażenia na PM2.5 w patogenezie zapaleń zatok. Dyskusja zakończona jest sentencją o konieczności dalszych badań dotyczących działania poszczególnych czynników predysponujących do rozwoju zapalenia zatok w sytuacji, gdy występują wspólnie.

PIŚMIENICTWO

Lista publikacji zawiera 138 dobrze dobranych pozycji piśmiennictwa. W znaczącej części są to cytowania z ostatnich lat, uwzględniające najnowszą wiedzę w temacie doktoratu.

WNIOSKI

Wnioski, w liczbie pięciu, odpowiadają celom szczegółowym pracy i w większości wynikają z przeprowadzonych analiz statystycznych. Moje wątpliwości budzą jednak wnioski 3 i 5.

Dla wniosku 3 nie znajduję wystarczającego uzasadnienia w wynikach badań. Brzmi on: „W obu grupach pacjentów PZZP występowało częściej u kobiet a nasilenie zmian zapalnych zatok przynosowych oceniane w TK było większe u mężczyzn”. W istocie, w obu grupach do badań wyselekcjonowano nieco więcej kobiet niż mężczyzn (kobiety stanowiły 51,9% osób w grupie kontrolnej i 54,2% w grupie badanej), jednakże zastosowanie określenia „częstość” w stosunku do proporcji liczby kobiet i mężczyzn w grupach nie jest w pełni poprawne. Natomiast istotnie większe nasilenie zmian zapalnych w TK zatok u mężczyzn niż u kobiet wykazane jest jedynie w grupie kontrolnej (ryc. 7.7), więc nie można tej sentencji odnosić do obu grup (badanej i kontrolnej).

Wniosek 5 wskazuje na istotny statystycznie wpływ narażenia na zanieczyszczenia powietrza na wzrost nasilenia zmian zapalnych w TK zatok wraz z wiekiem. W świetle ograniczeń metodologicznych pracy (omówionych w dalszej części recenzji w Uwagach krytycznych) wniosek ten jest nieuzasadniony. Można co najwyżej stwierdzić, że w grupie narażonej na zanieczyszczenia powietrza zaobserwowano wzrost nasilenia zmian zapalnych w TK zatok wraz z wiekiem (czego nie obserwowano w grupie kontrolnej), co może sugerować potencjalny wpływ zanieczyszczenia powietrza na ciężkość choroby.

Uwagi krytyczne:

W pracy brak jest deklaracji o uzyskaniu zgody komisji bioetycznej na przeprowadzenie badań. Brak jest również informacji, jak zabezpieczane były pozyskiwane dane wrażliwe pacjentów (np. numery Pesel). Brak informacji o zgodzie na przedruk ryciny 8.1.

Istotnym ograniczeniem przeprowadzonych badań, a co za tym idzie możliwości wnioskowania o związku między narażeniem na zanieczyszczenia powietrza a nasileniem zmian zapalnych w TK zatok są słabości metodologiczne pracy. W grupie badanej narażenie na zanieczyszczenia powietrza jest słabo udokumentowane. Nie przesądza o tym sam fakt zamieszkania we Wrocławiu. W pracy brak jest nawet podstawowej informacji, czy we wszystkich 5 stacjach pomiarowych na przestrzeni lat 2014-2016 stwierdzano przekroczenia rocznych dopuszczalnych norm zanieczyszczeń powietrza?

Liczebność grupy kontrolnej (27 osób; przy czym w podgrupie osób >75 lat znalazła się tylko 1 osoba) jest bardzo mała. Brak jest informacji w tej grupie o innych czynnikach mogących wpływać na ciężkość zmian zapalnych w zatok, takich jak obecność polipów nosa, nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne, współwystępowanie astmy, czy też dziedziczność choroby, a także o paleniu papierosów. Biorąc pod uwagę bardzo liczną populację wyjściową, również grupa badana jest stosunkowo niewielka. Rodzi się

przykładowo pytanie, dlaczego na 665 procedur operacji zatok przynosowych i polipektomii wewnątrznosowych przeprowadzonych w latach 2016-2018 w 4. Klinicznym Szpitalu Wojskowym udało się wybrać jedynie 23 chorych, u których wykonano badanie TK zatok?

Kolejnym, istotnym, słabym punktem pracy, o czym wspomina sam Doktorant w rozdziale Autokrytyka, jest pominięcie w analizie wyników badań stosowania przez pacjentów donosowych (lub doustnych) glikokortykosteroidów, które mogą zmniejszać nasilenie stanu zapalnego zatok niezależnie od czynników środowiskowych. Biorąc pod uwagę złożoność patogenezy PZZP, przy braku pełnej informacji co do częstości różnych fenotypów choroby w obu badanych grupach, długości trwania choroby, rodzinnego występowania PZZP (dziedziczność), przebytej wcześniej operacji zatok oraz leczenia farmakologicznego wnioskowanie o związku przyczynowo-skutkowym między zanieczyszczeniem powietrza w latach 2014-2016 a wzrostem nasilenia zmian zapalnych w TK zatok jest wątpliwe.

Uwagi drobne

Histogramy wartości stopnia nasilenia zmian w zatokach w obu skalach w grupie badanej i kontrolnej wskazują, że rozkłady są asymetryczne. Jednak w skali LM najliczniejsze podgrupy to te z nasileniem zmian o wartościach 12-14 pkt (w skali 0-24 pkt), czyli o średnim stopniu zaawansowania, natomiast w skali LMmZ w obu grupach dominują osoby ze stopniem nasilenia zmian o wartościach 5-10 pkt (w skali 0-54 pkt), czyli o małym stopniu zaawansowania. Jak to wyjaśnić? Zwłaszcza w świetle oceny statystycznej, że skale te można wykorzystywać zamiennie.

Nie mogę zgodzić się z wywodami Doktoranta na str. 75 w rozdziale Dyskusja dotyczącymi braku różnic w symptomatologii, diagnostyce i leczeniu alergicznego nieżytu nosa i przewlekłego zapalenia zatok. Są to dwie odrębne jednostki chorobowe, w pełni zdefiniowane i zdecydowanie różniące się symptomatologią, diagnostyką i schematami leczenia.

Uwagi dotyczące manuskryptu

Brak jest podrozdziałów w rozdziale Wyniki, co znacząco pogarsza czytelność pracy. Również opisy rycin są skrótowe i niezbyt precyzyjne.

W pracy występują dość liczne błędy stylistyczne, np. „Biofilm na powierzchni błony śluzowej chroni zapalenie zmienioną tkankę przed układem immunologicznym i leczeniem antybiotykowym (str. 20)”; „Nasuwa się również pytanie, czy jest obecny czynnik, który wzmacnia zmiany zapalne w TK u mężczyzn z terenów o czystym powietrzu, czy też istnieje czynnik chroniący kobiety przed takim nasileniem (str. 70)”; stosowanie wyrażenia „narażenie na zanieczyszczone powietrze”, poprawniej byłoby „narażenie na zanieczyszczenia powietrza” czy też „narażenie na przekroczenia norm” zamiast „narażenie na zanieczyszczenia powietrza w stężeniach przekraczających normy”.

Pojedyncze pomyłki w numeracji stron (spis treści), tabeli (7.1) i ryciny (2.9).

OCENA PRACY

Mimo uwag dotyczących ograniczeń metodologicznych, moja ogólna ocena merytoryczna pracy jest dobra. Doktorant podjął się oryginalnego, ambitnego i ważnego z punktu zdrowia publicznego tematu. Wykazał się umiejętnością formułowania hipotezy i założeń badawczych oraz zastosował do ich rozwiązania poprawne narzędzia. Na podkreślenie zasługuje zastosowanie w pracy aktualnych, zweryfikowanych metod oceny zmian zapalnych w TK zatok (skala LM i LMmZ) oraz wyczerpująca statystyka, w tym próba stworzenia oryginalnych autorskich modeli, wykraczających poza aktualną wiedzę literaturową, w tym modelu wiążącego skale LM i LMmZ, stosowane do tej pory niezależnie.

Rozprawa przygotowana została w sposób czytelny, z uwzględnieniem najnowszej wiedzy. Na podkreślenie zasługuje również dołączenie rozdziału „Autokrytyka”, w którym Doktorant wskazuje na ograniczenia przeprowadzonych badań.

Mimo że, główna hipoteza badawcza dotycząca związku między narażeniem na zanieczyszczenia powietrza a sumaryczną oceną nasilenia zmian zapalnych zatok przynosowych w TK nie została potwierdzona, to praca doktorska stanowi ważny przyczynek, mogący być stymulacją do dalszych badań w tym temacie.

Reasumując, w mojej ocenie przedstawiona mi do recenzji praca 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.) stawiane pracom doktorskim. Wniosuję do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Macieja Szymona Kusińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Łódź, 1 września 2021r.

1704248
Prof. dr hab. med.
Mariola Śliwińska-Kowalska
specjalista otolaryngologii,
alergologii, audiologii i foniatryi
tel. 509 145 800

