

Dr hab. n med. Katarzyna Plata- Nazar
Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii,
Alergologii i Żywienia Dzieci

Gdańsk, 1 lipca 2023

Recenzja rozprawy doktorskiej
Lekarz Patrycji Gburzyńskiej-Czudzinowicz
zatytułowanej
**PRZEWLEKŁE BAKTERYJNE ZAPALENIE OSKRZELI U DZIECI:
ANALIZA CZYNNIKÓW MIKROBIOLOGICZNYCH
I OBRAZU CYTOLOGICZNEGO TREŚCI BIOLOGICZNEJ
Z UWZGLĘDNIENIEM CZYNNIKÓW RYZYKA PREDYSPONUJĄCYCH
DO ROZWOJU CHOROBY**

W związku z Uchwałą nr 10/2023 Rady Naukowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy doktorskiej mam zaszczyt przedstawić niniejszą recenzję.

Sześć lat temu, w 2017 roku, *European Respiratory Society* przedstawiło obowiązującą obecnie definicję przewlekłego bakteryjnego zapalenia oskrzeli u dzieci oraz kryteria rozpoznania i leczenia tej jednostki chorobowej.

Dlatego, już na wstępie, pragnę podkreślić, że tematyka pracy została wybrana bardzo dobrze, a opracowane w niniejszej monografii wyniki stanowią będą znaczący wkład naukowy w obszarze powyższego zagadnienia.



Przewlekłe (lub przewlekające się) bakteryjne zapalenie oskrzeli u dzieci możemy rozpoznać, jeśli spełnione są następujące warunki:

- występowanie kaszlu produktywnego lub mokrego, o niezmniejszającym się nasileniu, przez co najmniej 4 tygodnie,
- brak innych objawów somatycznych oraz wykluczenie innych potencjalnych przyczyn kaszlu,
- ustąpienie kaszlu po zastosowaniu 2-4-tygodniowej terapii właściwie dobranym antybiotykiem.

Istotnym aspektem jest podział przewlekłego bakteryjnego zapalenia oskrzeli u dzieci w oparciu o sposób rozpoznania.

W tym względzie rozróżnione zostały pojęcia rozpoznania klinicznego (omówione powyżej) oraz rozpoznania potwierdzonego badaniem mikrobiologicznym przewlekłego bakteryjnego zapalenia oskrzeli. Kryteria mikrobiologiczne uwzględnione w klasyfikacji opierają się na stwierdzeniu w treści pobranej z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego wzrostu bakterii w mianie co najmniej 10^4 kolonii bakteryjnych w mililitrze badanej treści. Istotnym ograniczeniem wykonania badań mikrobiologicznych w tym obszarze jest metoda pobrania materiału biologicznego czyli konieczność wykonania bronchoskopii, a czynnikiem wpływającym na uzyskany wynik może być stosowana wcześniej antybiotykoterapia. Stąd w praktyce klinicznej rozpoznanie przewlekłego bakteryjnego zapalenia oskrzeli potwierdzonego badaniem mikrobiologicznym ustalane jest rzadko, głównie w ośrodkach dysponujących odpowiednim zapleczem diagnostycznym. Dlatego podejmowane są również próby uwzględnienia w kryteriach mikrobiologicznych nie tylko treści pobranej w czasie płukania oskrzelowo-pęcherzykowego, ale również treści oskrzelowej odesanej podczas badania bronchoskopowego, jak również wykorzystania w tym celu plwociny.

Przewlekłe bakteryjne zapalenie oskrzeli dotyczy przede wszystkim dzieci w wieku przedszkolnym i spowodowane jest przewlekłym stanem zapalnym dróg oddechowych. Dotychczas nie wykazano u tych dzieci ogólnoustrojowych zaburzeń odporności. Jako czynnik ryzyka wymieniane jest uczęszczanie przez dziecko do żłobka lub przedszkola. Badanie przedmiotowe zwykle nie wykazuje odchyleń od normy, czasami stwierdzane są zmiany osłuchowe nad polami płucnymi, pod postacią furczeń. Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej na ogół przedstawia prawidłowy obraz płuc, sporadycznie widoczne są zagęszczenia okołoskrzelowe. W badaniach czynnościowych układu oddechowego (u dzieci współpracujących w tym zakresie) nie stwierdza się nieprawidłowości.

W związku z powyższym diagnostyka różnicowa infekcji dróg oddechowych występujących u dzieci w wieku przedszkolnym stanowi wyzwanie dla lekarza pediatry, a ustalenie ich etiologii warunkuje dalsze postępowanie lecznicze.

Celem przedstawionej mi do recenzji pracy była analiza czynników mikrobiologicznych, czynników środowiskowych oraz określenie obrazu cytologicznego treści biologicznej (plwociny i/lub treści oskrzelowej) i obrazu bronchoskopowego dolnych dróg oddechowych u dzieci z rozpoznaniem przewlekłego bakteryjnego zapalenia oskrzeli (**PBZO**) hospitalizowanych w Oddziale Terenowym Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Rabce-Zdroju w latach 2002-2020.

Dalej autorka wyznacza liczne cele szczegółowe swojej pracy badawczej:

1. Analiza struktury populacyjnej z ustalonym rozpoznaniem PBZO.
2. Ocena związku pomiędzy czynnikami środowiskowymi a występowaniem PBZO.
3. Analiza wyników badań laboratoryjnych: stężenia hemoglobiny, ilości leukocytów w krwi obwodowej, parametrów stanu zapalnego (białka c-reaktywnego, odczynu Biernackiego), głównych subpopulacji limfocytów oraz stężeń głównych klas immunoglobulin.
4. Analiza obrazu radiologicznego płuc u pacjentów z PBZO.
5. Analiza obrazu plwociny i/lub treści oskrzelowej u pacjentów z PBZO.
6. Ocena czynników mikrobiologicznych u dzieci z rozpoznaniem PBZO.

7. Analiza obrazu bronchoskopowego u pacjentów z PBZO.
8. Analiza czynników zwiększających ryzyko nawrotu PBZO, wystąpienia przedłużającego się PBZO, niewyleczenia i powstania nieodwracalnych zmian strukturalnych oskrzeli, tj. rozstrzeni oskrzeli.

Badanie oparto na retrospektywnej analizie historii chorób (dokumentacji) pacjentów hospitalizowanych w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Rabce-Zdroju w latach 2002-2020, spełniających kryteria włączenia do badania (kryteria doboru i kryteria wyłączenia pacjentów zostały w pracy szczegółowo opisane). Kryteria te odpowiadają kryteriom klinicznym i/lub mikrobiologicznym rozpoznania PBZO.

Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że analizie poddano 2443 historie choroby pacjentów z wykonaną bronchoskopią (podczas której pobrano treść oskrzelową do badań mikrobiologicznych) i/lub pobraną plwociną indukowaną przekazaną do dalszej oceny mikrobiologicznej. Po uwzględnieniu kryteriów włączenia, ostatecznie do analizy łącznie zakwalifikowano 298 dzieci.

Należy również zauważyć, iż rzetelne, krytyczne podejście do kryteriów włączenia do dalszej analizy badanych dzieci, znacznie podnosi wiarygodność uzyskanych wyników.

Grupę A stanowiło 188 pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 17 lat, spełniających kryteria przedstawione w punkcie 3.1.1 i 3.1.2 opisanym w monografii, u których kluczowym kryterium był przewlekły (powyżej 4 tygodni) mokry/produktywny kaszel.

W celu obiektywizacji uzyskanych wyników w zakresie zarówno badań endoskopowych, badań mikrobiologicznych, jak i badań laboratoryjnych, ustanowiono dwie grupy kontrolne – grupę kontrolną B (z rozpoznaniem kaszlu psychogenego lub niepotwierdzonym podejrzeniem aspiracji ciała obcego) o liczebności 50 osób oraz grupę kontrolną C (zakażeni prątkiem gruźlicy) o liczebności 60 osób.

Analizie poddano: objawy choroby w badaniu podmiotowym i przedmiotowym, czynniki środowiskowe, wyniki badań laboratoryjnych krwi, ocenę obrazu radiologicznego klatki

piersiowej, wyniki oceny cytologicznej i mikrobiologicznej płwociny indukowanej i/lub treści oskrzelowej pobranej podczas badania bronchoskopowego, obraz bronchoskopowy dróg oddechowych, nawrotowość objawów charakterystycznych dla PBZO, wystąpienie stałych zmian strukturalnych oskrzeli, związek pomiędzy zastosowanym leczeniem wziewnymi glikokortykosteroidami a przebiegiem PBZO.

Zgromadzone dane poddano analizie statystycznej, odpowiednio dobranymi metodami, a następnie szczegółowo omówiono uzyskane wyniki.

Praca zawiera starannie przygotowane: 3 diagramy, 20 wykresów oraz 34 tabele.

Omówienie uzyskanych wyników i przeprowadzona dyskusja dowodzą, że Autorka posiada umiejętność interpretacji wyników własnych oraz innych autorów, a także obszerną wiedzę w zakresie tematu rozprawy. Dyskusja, która towarzyszy pracy jest obszerna, wyczerpująca i dojrzała.

Rozprawę kończy podsumowanie i streszczenia w języku polskim i angielskim.

Wnioski zostały przedstawione w części „Podsumowanie”. Stanowią one odpowiedź na 8 zdefiniowanych na początku rozprawy celów szczegółowych. Wydaje mi się, że przygotowując opracowanie do publikacji, wnioski należy doprecyzować i zdecydowanie oddzielić od wyników.

Na podstawie uzyskanych wyników wykazano, że w badanej populacji dziecięcej do 6. roku życia objawy PBZO częściej występowały u chłopców niż u dziewczynek. Czynnikiem środowiskowym istotnie korelującym z objawami PBZO były: kolektywizacja, nawrotowe zakażenia dróg oddechowych, obciążony wywiad rodzinny schorzeniami dolnych dróg oddechowych oraz zakażenie dolnych dróg oddechowych poprzedzające wystąpienie objawów PBZO.

W obrazie rtg klatki piersiowej najczęściej nie obserwowano nieprawidłowości. Wykazano jednak zależność pomiędzy długością utrzymywania się objawów PBZO a obrazem radiologicznym płuc. U dzieci, u których kaszel utrzymywał się najdłużej (9,5 miesiąca), obserwowano pogrubienie ścian oskrzeli, a wzmożenie rysunku okołoskrzelowego występowało u dzieci z objawami utrzymującymi się przez 4 miesiące. U dzieci z objawami utrzymującymi się przez 3 miesiące obraz radiologiczny płuc był prawidłowy.

Treść oskrzelowa i plwocina wykazały przybliżoną wartość diagnostyczną w zakresie oceny liczby neutrofilów w polu widzenia. Pod względem mikrobiologicznym treść oskrzelowa charakteryzowała się wyższą wartością diagnostyczną niż plwocina.

Najczęściej stwierdzanym patogenem w treści biologicznej u pacjentów z objawami PBZO była pałeczka grypy – 64,4% przypadków, drugi co do częstości identyfikowania patogen stanowiła dwoinka zapalenia płuc (25,0%), trzeci *Moraxella catarrhalis* (4,5%). Zakażenia mieszane obserwowano w 9,6% przypadków, gdzie przeważała koincydencja pałeczki grypy i dwoinki zapalenia płuc (55,6% zakażeń mieszanych).

Nasilenie stanu zapalnego w dolnych drogach oddechowych u pacjentów z PBZO wykazywało stopień łagodny i niezależny od długości trwania objawów czy wieku pacjenta. Nasilenie stanu zapalnego w badaniu bronchoskopowym nie wykazywało korelacji z ewentualnymi nawrotami PBZO.

Czynnikami istotnie wpływającymi na zwiększone ryzyko nawrotu były: czas utrzymywania się objawów PBZO przed włączeniem leczenia, uwidocznienie zmian w obrazie radiologicznym płuc, identyfikacja drobnoustroju bakteryjnego w treści oskrzelowej. Nawroty objawów PBZO stanowiły istotny czynnik ryzyka niewyleczenia i rozwoju rozstrzeni oskrzeli. Rozstrzenie oskrzeli wystąpiły u 5,3% pacjentów z PBZO w czasie 36 miesięcy obserwacji.

W sumie, w monografii, zacytowano 59 pozycji piśmiennictwa, w tym większość opublikowana w ostatnich latach, co należy tłumaczyć przedstawieniem przez *European Respiratory Society* w 2017 roku obowiązującej obecnie definicji przewlekłego bakteryjnego zapalenia oskrzeli u dzieci wraz z przyjętymi kryteriami rozpoznania i leczenia.

UWAGI redakcyjne:

- w wykazie zastosowanych skrótów nie uwzględniono: micro-PBZO, co domniemam oznacza: potwierdzone badaniem mikrobiologicznym przewlekłe bakteryjne zapalenie oskrzeli,
- użyte określenie: mikrobiologiczne przewlekłe bakteryjne zapalenie oskrzeli, odnosi się do: potwierdzone badaniem mikrobiologicznym przewlekłe bakteryjne zapalenie oskrzeli,
- kilkakrotnie użyte określenie „przypadki” proponuję zamienić słowem „dzieci” lub „pacjenci”
- w opisie podziału badanych dzieci na poszczególne grupy- brak łącznej liczebności badanych dzieci (tj. 298 dzieci)
- nieścisłość opisu grup: grupa A została opisana jako spełniająca kryteria przedstawione w punkcie 3.1.1 (grupa A) (str.23), natomiast punkt 3.1.1 jest opisany jako „Kryteria wspólne doboru pacjentów do grupy A, grupy B oraz grupy C”.

Punkt 3.1.2 stanowi „Kryteria doboru pacjentów do grupy A”

Podsumowując, Autorka podjęła się realizacji oryginalnego problemu badawczego, a przedstawiona mi do recenzji praca jest wartościowym opracowaniem o dużych walorach poznawczych. Opisuje powszechnie dyskutowany, ale mało poznany, temat przewlekłych bakteryjnych zapaleń oskrzeli, jakże istotny w codziennej praktyce pediatrycznej.

Jednocześnie pytania, na które Autorka poszukuje odpowiedzi, są ciekawe i inspirujące.





W związku z powyższym wybór tematu badawczego uznaję za zasadny. Muszę również podkreślić, że badania zostały przeprowadzone pod kierunkiem cenionych i znanych w środowisku pediatrycznym promotorów, prof. Henryka Mazurka i dr Andrzeja Pogorzelskiego.

Wniosek końcowy

Pracę oceniam pozytywnie. W mojej opinii rozprawa doktorska lekarz Patrycji Gburzyńskiej-Czudzinowicz spełnia wymogi stawiane tego typu rozprawom określone w art.13 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.) oraz art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.).

**W związku z tym, proszę Radę Naukową Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc
o dopuszczenie lek. Patrycji Gburzyńskiej-Czudzinowicz
do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Dr hab. n. med. Katarzyna Plata-Nazar

specjalista chorób dzieci

alergolog, gastroenterolog dziecięcy

nr BG21891

Scharyne *Plata-Nazar*
dr hab. n. med. Katarzyna Plata-Nazar

