

Autoreferat

Dr n. med. Renata Rubinsztajn

**Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i
Alergologii**

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 19.11.2018

1. Imię i Nazwisko

Renata Rubinsztajn

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Email: rrubinsztajn@wum.edu.pl

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania:

1987 -1993 Studia Wyższe, Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Łodzi

25.11.1998 I stopień specjalizacji z chorób wewnętrznych

1998 -2000 Studia Doktoranckie, Wojskowa Akademia Medyczna w Łodzi

18.04.2000 Uzyskanie stopnia doktora nauk medycznych w zakresie medycyny- chorób wewnętrznych nadany przez Radę Wydziału Lekarskiego Wojskowej Akademii Medycznej,

Tytuł pracy doktorskiej: Aktywność układu adrenergicznego i układu renina angiotensyna oznaczana na podstawie stężenia chromograniny A i konwertazy angiotensyny w surowicy, w zależności od stopnia niewydolności krążenia.
Promotor: Prof. dr hab. n. med. Halina Adamska-Dyniewska

29.03.2006 Uzyskanie specjalizacji z chorób wewnętrznych

22.11.2010 Uzyskanie specjalizacji z alergologii

08.03.2017 Uzyskanie specjalizacji z chorób płuc

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

Od 2000 r Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego:

- a. 2000-2001 asystent w SPCSK,
- b. 2001-2006 asystent w WUM
- c. 2006-2018 adiunkt w WUM
- d. Od 2018 starszy wykładowca w WUM

4. Wskazane osiągnięcia wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego

Cykl 8 publikacji zrealizowanych w obszarze badawczym zatytułowanym „Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) – wybrane czynniki wpływające na jej przebieg”

1. R. Rubinsztajn, T. Przybyłowski, M. Maskey-Warzęchowska, M. Paplińska-Goryca, K. Karwat, P. Nejman-Gryz, R. Chazan. Correlation between hyperinflation defined as an elevated RV/TLC ratio and body composition and cytokine profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonologia i Alergologia Polska*. 2015, 83 (2): 120-125. (MNiSW 13 pkt)

Mój wkład w powstanie tej pracy szacuję na 60%, obejmował on wszystkie etapy realizacji badania i przygotowania tekstu do publikacji: udział w projektowaniu badania, przeprowadzeniu badania klinicznego, analizie i interpretacji wyników, opracowaniu manuskryptu i doborze piśmiennictwa. Uzyskałam zgodę współautorów na przygotowanie pracy.

2. R. Rubinsztajn, T. Przybyłowski, M. Maskey-Warzęchowska, K. Karwat, M. Paplińska-Goryca, R. Chazan. Effect of exacerbation frequency on body composition and serum ghrelin and adiponectin concentrations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 2014; 124 (7-8): 403-409. (IF - 2,121 pkt, MNiSW - 30 pkt)

Mój wkład w powstanie tej pracy szacuję na 60%, obejmował on wszystkie etapy realizacji badania i przygotowania tekstu do publikacji: udział w projektowaniu badania, przeprowadzeniu badania klinicznego, analizie i interpretacji wyników, opracowaniu manuskryptu i doborze piśmiennictwa. Uzyskałam zgodę współautorów na przygotowanie pracy.

3. R. Rubinsztajn, T. Przybyłowski, M. Maskey-Warzęchowska, K. Karwat, R. Chazan. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and quality of life of patients. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016; 884: 69-74. (IF - 1,937pkt, MNiSW - 25 pkt)

Mój wkład w powstanie tej pracy szacuję na 70%, obejmował on wszystkie etapy realizacji badania i przygotowania tekstu do publikacji: udział w projektowaniu badania, przeprowadzeniu badania klinicznego, analizie i interpretacji wyników, opracowaniu manuskryptu i doborze piśmiennictwa. Uzyskałam zgodę współautorów na przygotowanie pracy.

4. M. Paplińska-Goryca, R. Rubinsztajn, P. Nejman-Gryz, T. Przybyłowski, R. Krenke, R. Chazan. The association between serological features of chronic Chlamydia pneumoniae infection and markers of systemic inflammation and nutrition in COPD patients. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2017; 77(8): 644-650. doi:10.1080/00365513.2017.1393694.
(autor korespondujący, IF 1,498 pkt, MNiSW 20 pkt)

Mój wkład w powstanie tej pracy szacuję na 45%, obejmował on wszystkie etapy realizacji badania i przygotowania tekstu do publikacji: udział w projektowaniu badania, przeprowadzeniu badania klinicznego, analizie i interpretacji wyników, opracowaniu manuskryptu i doborze piśmiennictwa. Uzyskałam zgodę współautorów na przygotowanie pracy.

5. R. Rubinsztajn, T. Przybyłowski, M. Grabicki, K. Karwat, M. Maskey-Warzęchowska, H. Batura-Gabryel, R. Chazan. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. Results of a national multicenter research project. *Advances in Clinical. Experimental. Medicine.* 2019; 28 (3), 00-00, doi10.17219/acem/78024 (IF - 1,262 pkt, MNiSW - 15 pkt)

Mój wkład w powstanie tej pracy szacuję na 60%, obejmował on wszystkie etapy realizacji badania i przygotowania tekstu do publikacji: udział w projektowaniu badania, przeprowadzeniu badania klinicznego, analizie i interpretacji wyników, opracowaniu manuskryptu i doborze piśmiennictwa. Uzyskałam zgodę współautorów na przygotowanie pracy.

6. R. Rubinsztajn, T. Przybyłowski, M. Maskey-Warzęchowska, M. Paplińska-Goryca, P. Nejman-Gryz, K. Karwat, R. Chazan. Metabolic Syndrome as a Factor Affecting Systemic Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2017; 1021: 55-62, doi: 10.1007/5584_2017_28.(IF - 1,760 pkt, MNiSW - 25 pkt)

Mój wkład w powstanie tej pracy szacuję na 60%, obejmował on wszystkie etapy realizacji badania i przygotowania tekstu do publikacji: udział w projektowaniu badania, przeprowadzeniu badania klinicznego, analizie i interpretacji wyników, opracowaniu manuskryptu i doborze piśmiennictwa. Uzyskałam zgodę współautorów na przygotowanie pracy.

7. M. Grabicki, B. Kuźniar-Kamińska, R. Rubinsztajn, B. Brajer-Luftmann, M. Kosacka, A. Nowicka, T. Piorunek, M. Kostrzewa, R. Chazan, H. Batura-Gabryel. COPD Course and Comorbidities: Are There Gender Differences? *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2018 doi:10.1007/5584_2018_60 (IF - 1,760 pkt, MNiSW 25 pkt)

Mój wkład w powstanie tej pracy szacuję na 35%, obejmował on udział w projektowaniu badania, przeprowadzeniu badania klinicznego, analizie i interpretacji wyników, współpracy przy opracowaniu manuskryptu i doborze piśmiennictwa. Uzyskałam zgodę współautorów na przygotowanie pracy.

8. K. Białek-Gosk, R. Rubinsztajn. S. Białek, M. Paplińska-Goryca, R. Krenke. R. Chazan. Serum vitamin D concentration and markers of bone metabolism in perimenopausal and postmenopausal woman with asthma and COPD. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2018 doi: 10.1007/5584_2018_157.
(autor korespondujący, IF - 1,760 pkt, MNiSW - 25 pkt)

Mój wkład w powstanie tej pracy szacuję na 45%, obejmował on wszystkie etapy realizacji badania i przygotowania tekstu do publikacji: udział w projektowaniu badania, przeprowadzeniu badania klinicznego, analizie i interpretacji wyników, opracowaniu manuskryptu i doborze piśmiennictwa. Uzyskałam zgodę współautorów na przygotowanie pracy.

**Sumaryczny Impact Factor cyklu 8 publikacji wynosi: 12,098 pkt,
Jako pierwszy lub korespondujący autor: 10,388 pkt
Sumaryczna punktacja MNiSW cyklu 8 publikacji : 178 pkt**

- b) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Przedmiotem przedstawionego cyklu prac są wyniki badań dotyczących przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), jako choroby ogólnoustrojowej o podłożu zapalnym. Dane epidemiologiczne pokazują ciągły wzrost zachorowań oraz liczby zgonów z powodu POChP. Szacuje się, że w 2030 roku POChP będzie trzecią przyczyną zgonów na świecie. Zgodnie z definicją GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease) POChP, to choroba, która charakteryzuje się powstaniem nieodwracalnej obturacji w drogach oddechowych na skutek nadmiernej odpowiedzi zapalnej oskrzeli i płuc na szkodliwe pyły i gazy. Głównym czynnikiem etiologicznym POChP jest dym papierosowy, który wywołuje reakcję zapalną w dolnych drogach oddechowych (oskrzelach głównych i obwodowych oraz pęcherzykach i naczyniach płucnych). Zmiany morfologiczne występujące w POChP są charakterystyczne dla rozedmy i przewlekłego zapalenia oskrzeli. Wzajemne ich relacje wpływają na różny przebieg kliniczny choroby. Zapalenie w POChP jest modyfikacją odpowiedzi zapalnej w drogach oddechowych na szkodliwe czynniki. Komórki biorące udział w procesie zapalnym to przede wszystkim makrofagi obwodowych dróg oddechowych (pęcherzykowe) i miąższu płucnego (śródmiażdżowe) oraz aktywne neutrofile i limfocyty cytotoksyczne (Tc1), pomocnicze: Th1, Th17 i wrodzone komórki limfoidalne typu 3 (ILC3). U niektórych chorych obserwuje się także wzrost eozynofili, limfocytów Th2 i wrodzonych komórek limfoidalnych typu 2 (ILC2). Pod wpływem dymu tytoniowego i innych rzadszych czynników etiologicznych dochodzi do aktywacji komórek zapalnych i strukturalnych i uwolnienia mediatorów takich jak leukotrien B4 (LTB-4), chemokiny (MCP-I, MCP-I α , IL-8, białko IP-10), reaktywne formy tlenu, czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów-makrofagów (GM-CSF), czynnik martwicy nowotworów (TNF- α), interleukina 6 (IL-6), endotelina i transformujący czynnik wzrostu (TGF- β) oraz inne. Granulocyty obojętnochłonne uwalniają proteazy odpowiedzialne za zmiany o charakterze rozedmy i nadmierne wydzielanie śluzu. Zapalenie w drogach oddechowych, prawdopodobnie poprzez migrację komórek i czynników prozapalnych drogą krwi, prowadzi do zapalenia systemowego, czego konsekwencją są pozapłucne następstwa POChP i współwystępowanie innych chorób. Mięśnie, wątroba, tkanka tłuszczowa są źródłem mediatorów zapalnych wywołujących efekt systemowy.

Zaburzenia odżywienia u chorych na POChP były tematem moich wcześniejszych badań własnych, które zostały omówione poza cyklem prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego. Uzyskane wyniki tej pracy zainspirowały mnie do kontynuowania badań w tym temacie. Badania koncentrowały się szczególnie na roli białek wydzielanych przez tkankę tłuszczową w systemowym zapaleniu u chorych na POChP.

Zaburzenia odżywienia u chorych na POChP można podzielić w zależności od BMI (Body Mass Index- wskaźnik masy ciała) i FFM (Fat Free Mass- beztłuszczowa masa ciała) na:

1. *Semistarvation*: atrofia tkanek i narządów- chorzy mają obniżone BMI i prawidłową lub podwyższoną FFM
2. *Sarcopenia*: utrata masy mięśniowej - chorzy mają obniżone FFM przy prawidłowym lub podwyższonym BMI
3. *Cachexia*: wyniszczenie- chorzy mają obniżone BMI i FFM obserwowane głównie u chorych z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli.

Uważa się, że jedną z przyczyną wyniszczenia u chorych na POChP jest zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała w tym masy mięśni. U chorych na POChP obserwuje się podwyższoną podstawową przemianę materii, zwiększony katabolizm białek, oporność na hormony anaboliczne i podwyższone stężenie substancji o działaniu katabolicznym takich jak kortyzol, glukagon i inne. Prozapalne

cytokiny takie jak TNF alfa, interleukiny (IL-6, IL-8), receptor apoptozy-Fas, Fas-L (Fas-ligand) odgrywają istotną rolę w przyspieszeniu metabolizmu i utracie masy ciała. Z drugiej strony u znacznego odsetka chorych na POChP stwierdza się nadwagę, a nawet otyłość, które wpływają niekorzystnie na mechanikę oddychania. U tych chorych występują zaburzenia przemiany lipidów, zwiększa się insulinooporność, przyspiesza się czynność serca (są to niezależne czynniki wpływające na spadek natężonej objętości wydechowej w czasie 1-sekundy (FEV₁). U chorych z łagodną i umiarkowaną obturacją nadwaga i otyłość zwiększają ryzyko rozwoju chorób układu sercowo naczyniowego i cukrzycy oraz ryzyko zgonu, natomiast u chorych z ciężką obturacją ryzyko zgonu jest zmniejszone („obesity paradox”). Tkanka tłuszczowa jest źródłem białek tzw. adipokin, które nasilają insulinooporność, zaburzenia metabolizmu glukozy i lipidów. Do białek tych zaliczamy między innymi (adiponektynę, leptynę, rezystynę, adiposynę). Ich znaczenie u chorych na POChP nie jest jednoznaczne.

Systemowe zapalenie u chorych na POChP związane jest także z częstszym występowaniem niektórych chorób jak choroby układu krążenia, cukrzyca typu 2, osteoporoza, niedokrwistość oraz depresja i zaburzenia lękowe. Dym papierosowy odpowiedzialny za nasilenie stresu oksydacyjnego w drogach oddechowych wpływa na translokację receptorów dla witaminy D w pęcherzykach płucnych, przyczyniając się do nasilenia zapalenia w drogach oddechowych. Znany jest także niekorzystny wpływ palenia papierosów na gęstość kości i ryzyko rozwoju osteoporozy.

Na przebieg kliniczny POChP najbardziej istotny wpływ mają zaostrzenia, które są najważniejszym czynnikiem predykcyjnym dla kolejnych zaostrzeń. Fenotyp chorych na POChP z częstymi zaostrzeniami stanowi najgorzej rokującą grupę chorych. Zaostrzenia wpływają niekorzystnie na przebieg choroby (przyspieszają spadek FEV₁, pogarszają jakość życia, zwiększają śmiertelność zależną od POChP).

Celem moich badań było ocena czynników wpływających na naturalny przebieg choroby. Oceniałam markery systemowego zapalenia w kontekście zaburzeń odżywienia (skład ciała mierzono metodą bioimpedancji, (Tanita T5896)), nasilenia obturacji i rozdęcia miąższu płucnego, a także liczby zaostrzeń i chorób towarzyszących. Do oceny systemowego zapalenia oprócz klasycznych markerów jak IL-6, IL-8. TNF alfa użyłam adipokin, których rola w zapaleniu u chorych na POChP cały czas jest przedmiotem badań, a wyniki nie są jednoznaczne. Ponadto analizowałam częstość występowania chorób współistniejących z POChP w kohorcie polskiej, ich wpływ na przebieg choroby, a także odmienności w przebiegu choroby wynikające z płci.

Publikacja 1

R. Rubinsztajn, T. Przybyłowski, M. Maskey-Warzęchowska, M. Paplińska-Goryca, K. Karwat, P. Nejman-Gryz, R. Chazan. Correlation between hyperinflation defined as an elevated RV/TLC ratio and body composition and cytokine profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonologia i Alergologia Polska*. 2015, 83 (2): 120-125.

POChP może przebiegać z przewagą cech przewlekłego zapalenia oskrzeli lub rozedmy. U chorych z przewagą przewlekłego zapalenia oskrzeli proces zapalny obejmuje obwodowe oskrzela, oskrzeliki co skutkuje okołoskrzelowym włóknieniem, przerostem mięśniówki oskrzeli i zwiększoną sekrecją śluzu. U chorych z przewagą zmian o typie rozedmy dochodzi do niszczenia miąższu płucnego, utraty elastyczności, gorszego opróżniania płuc w czasie wydechu, co skutkuje zwiększeniem końcowo wydechowej objętości płuc.

Celem tej pracy była ocena zależności pomiędzy rozdęciem miąższu płucnego ocenianym na podstawie wartości wskaźnika rozdęcia (RV/TLC) i stanem odżywienia oraz stężeniem cytokin u

chorych na POChP. Do badania zakwalifikowano 149 chorych. Rozdęcie mięszu płucnego zdefiniowano jako wartość wskaźnika RV/TLC >48% i objętość zalegającą (RV) >126% wartości należnej (w.n.). Rozdęcie mięszu płucnego rozpoznano u 96 chorych, istotnie częściej u kobiet ($p < 0,001$). Badane grupy (z rozdęciem i bez rozdęcia mięszu płucnego) nie różniły się wiekiem, wartością BMI. Wykazano natomiast istotne statystycznie różnice w składzie ciała. Chorzy z rozdęciem mięszu płucnego mieli niższy wskaźnika beztłuszczowej masy ciała FFMI (kg/m^2), wskaźnik masy mięśni MMI (kg/m^2), i całkowitą zawartość wody (TBW kg.). Wskaźnik tłuszczowej masy ciała FMI (kg/m^2) był w tej grupie wyższy. Badane grupy różniły się stężeniem badanych cytokin prozapalnych. Chorzy z rozdęciem mięszu płucnego mieli wyższe stężenie CRP, IL-6 oraz rezystyny. Stężenia IL-8, adiponektyny, TNF alfa, uteroglobiny (CC16) były porównywalne w obydwu grupach. Ponadto stwierdziliśmy słabe, ale istotne statystycznie korelacje pomiędzy stężeniem adiponektyny i RV/TLC ($r=0,24$, $p=0,015$), CC16 i RV%TLC ($r=0,38$, $p < 0,001$) oraz TNF α i RV (L) ($r=0,26$, $p=0,002$).

Wyniki badania wskazują, że rozdęcie mięszu płucnego oceniane wskaźnikiem RV/TLC jest charakterystyczne dla fenotypu w którym występują zaburzeniami składu ciała i większa aktywność zapalenia systemowego, co może być negatywnym czynnikiem rokowniczym. Dodatnia korelacja stężenia adiponektyny, TNF alfa i CC16 z objętością zalegającą oraz wskaźnikiem RV/TLC wskazują na ich szczególną rolę procesie niszczenia mięszu płucnego u chorych na POChP.

Publikacja 2

R. Rubinsztajn, T. Przybyłowski, M. Maskey-Warzęchowska, K. Karwat, M. Paplińska-Goryca, R. Chazan. Effect of exacerbation frequency on body composition and serum ghrelin and adiponectin concentrations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2014;.124.(7-8):.403-409

Wiadomo, że zaostrzenia POChP istotnie pogarszają naturalny przebieg choroby, ponieważ liczba zaostrzeń koreluje z rocznym spadkiem wartości FEV₁. Czynnikiem, który oprócz FEV₁, istotnie wpływa na przebieg POChP jest także stan odżywienia, a szczególnie wielkość FFM. Chorzy wyniszczeni zwykle częściej mają ciężkie zaostrzenia wymagające hospitalizacji. Z drugiej strony wiemy, że tkanka tłuszczowa u chorych na POChP jest źródłem prozapalnych cytokin i adipokin, między innymi leptyny, adiponektyny i rezystyny. Grelina jest hormonem związanym z utrzymaniem równowagi energetycznej i jej stężenie zależy od stopnia odżywienia. Aktywność biologiczna greliny zależy od jej dwóch form (acylowana i deacylowana). Grelina acylowana zwiększa apetyt i powoduje wzrost wagi i dodatni bilans energetyczny, natomiast deacylowana jest związana ze spadkiem wagi i ujemnym bilansem energetycznym.

Celem naszego badania był wpływ zaostrzeń POChP na skład ciała i stężenie w surowicy adiponektyny i acylowanej greliny. Do badania zakwalifikowano 152 chorych na POChP w stanie stabilnym, których podzielono na grupy: bez zaostrzeń ($n=60$), z jednym ($n=53$) i więcej niż jednym zaostrzeniem ($n=39$) w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Średnia liczba zaostrzeń przypadająca na jednego chorego w całej grupie wyniosła $1,04 \pm 1,3$ na rok, średnia liczba zaostrzeń wymagających hospitalizacji wyniosła $0,32 \pm 0,81$ na 1 rok. Najwięcej zaostrzeń oraz hospitalizacji mieli chorzy w stopniu GOLD IV.

Porównując grupy chorych z różną liczbą zaostrzeń stwierdziliśmy, że chorzy z więcej niż 1 zaostrzeniem w ciągu roku mieli gorsze wyniki badań czynnościowych płuc. W tej grupie statystycznie istotnie wyższe było również stężenie adiponektyny, natomiast nie osiągnięto istotności statystycznej różnicy stężeń dla greliny. Dalsze analizy prowadzone dla zbadania różnic pomiędzy grupą chorych bez zaostrzeń i grupą z co najmniej jednym zaostrzeniem wykazały, że chorzy z

zaostreniami mieli niższe FFM index (kg/m²), całkowitą zawartość wody (TBW, kg), niższą podstawową przemianę materii (kcal) oraz wskaźnik talia/biodro. W tej grupie wykazano ujemną korelację liczby zaostreń z FFM index, MM index, TBW i podstawową przemianą materii oraz dodatnią korelację ze stężeniem adiponektyny.

Podsumowując wyniki badań potwierdziły że zaostrenia wpływają na skład ciała u chorych na POChP. Chorzy z częstymi zaostreniami mają wyższe stężenie adiponektyny, co potwierdza jej udział w systemowym zapaleniu u chorych na POChP.

Publikacja 3

R Rubinsztajn, T Przybyłowski, M Maskey-Warzęchowska, K Karwat, R Chazan. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and quality of life of patients. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2016; 884: 69-74.

Jak wykazaliśmy wcześniej zaostrenia POChP są istotnym czynnikiem wpływającym na przebieg choroby. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi GOLD liczba zaostreń jest jedynym z kryteriów na podstawie którego kwalifikujemy chorych do kategorii ryzyka choroby (A,B,C,D) i ustala się intensywność terapii. W ocenie ogólnego stanu zdrowia chorego zwraca się obecnie uwagę także na jakość życia.

Celem badania było ocena wpływ zaostreń POChP na jakość życia chorych w zależności od stopnia obturacji. Do badania zakwalifikowano 445 chorych na POChP, którzy reprezentowali wszystkie stopnie ciężkości choroby. Na podstawie badania ankietowego ustalono liczbę zaostreń w okresie 24 miesięcy poprzedzających badanie, poproszono chorych o wypełnianie dzienniczka i odnotowywanie nasilenie objawów oraz hospitalizacji. Ponowna ocena chorego odbyła się po 12 (V2) i 24 (V3) miesiącach. Celem oceny jakości życia chorzy wypełniali Kwestionariusz Św. Jerzego.

W badanej grupie liczba zaostreń raportowanych przez chorych na początku badania wyniosła średnio 8,7±8,0 (1-17) w ciągu 24 miesięcy. Stwierdziliśmy tendencję do zwiększenia liczby zaostreń wraz z narastaniem obturacji wg GOLD (1.3±2.1 vs 1.4±2.0 vs 1.7±1.8 vs 3.4±4.5), jednak istotność statystyczną wykazaliśmy tylko dla chorych w stadium GOLD 4 vs GOLD 1-3 (p<0.001). Wykazaliśmy wpływ stopnia obturacji wg GOLD na jakość życia chorych (tabela 1).

Domeny w kwestionariuszy Św. Jerzego	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
Objawy	46,9±19,6	51,9±21,7	58,1±18,5**	66,2±23,7***
Aktywność	47,4±25,8	60,1±20,3	67,9±19,1***	80,7±13,1***
Wpływ na życie	25,9±16,4	34,4±17,1*	43,0±19,0***	57,4±16,3***
Ogółem	36,6±1,4	45,1±15,7*	52,9±16,1***	66,2±3,1***

Objawy: ** p≤0,001 GOLD 3 vs GOLD 2; *** p≤0,001 GOLD 4 vs GOLD 3

Aktywność: ***p≤0,001 GOLD 3 vs GOLD 2 i GOLD 4 vs GOLD 3

Wpływ na życie: *p≤0,05 GOLD 2 vs GOLD 1; *** p≤0,001 GOLD 3 vs GOLD 2 i GOLD 4 vs GOLD 3

Ogółem: *p≤0,05 GOLD 2 vs GOLD 1; *** p≤0,001 GOLD 3 vs GOLD 2 i GOLD 4 vs GOLD 3

U chorych z umiarkowaną i ciężką obturacją wg GOLD stwierdziliśmy istotne statystycznie korelacje pomiędzy niektórymi domenami kwestionariusza Św. Jerzego i liczbą zaostżeń oraz wynikami badań czynnościowych układu oddechowego. Kolejną analizę przeprowadziliśmy pomiędzy chorymi z 0-1 zaostżeniem w ciągu roku (grupa A) i chorymi z ≥ 2 zaostżeniami (grupa B). Grupy nie różniły się wiekiem ale w grupie B było więcej kobiet. Nie stwierdziliśmy różnicy w liczbie ciężkich zaostżeń wymagających hospitalizacji, ale pomimo to chorzy grupy B mieli istotnie statystycznie gorsze wyniki badania spirometrycznego. We wszystkich domenach kwestionariusza Św. Jerzego chorzy z ≥ 2 zaostżeniami mieli istotnie gorszy wynik (tabela 2)

Liczba zaostżeń	0-1/ rok	≥ 2 /rok	P
Objawy	49,4 \pm 20,4	61,2 \pm 25,2	<0,001
Aktywność	61,7 \pm 21,2	75,9 \pm 17,1	<0,001
Wpływ na życie	35,8 \pm 18,3	53,2 \pm 17,3	<0,001
Ogółem	46,1 \pm 18,8	61,6 \pm 14,4	<0,001

Podsumowując stwierdziliśmy, że liczba zaostżeń rośnie wraz z stopniem obturacji i ma istotny wpływ na jakość życia mierzoną za pomocą kwestionariusza Św. Jerzego. Zaostżenia POChP występują częściej u kobiet

Publikacja 4

M. Paplińska-Goryca, R. Rubinsztajn, P. Nejman-Gryz, T. Przybyłowski, R. Krenke, R. Chazan. The association between serological features of chronic *Chlamydia pneumoniae* infection and markers of systemic inflammation and nutrition in COPD patients. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2017; 77 (8): 644-650 doi: 10.1080/00365513.2017.1393694. (autor korespondujący)

W poszukiwaniu czynników, które mogą wpłynąć na przebieg POChP podjęliśmy temat oceniający wpływu przewlekłego zakażenia *Chlamydia pneumoniae* na przebieg choroby, systemowe zapalenie i zaburzenia metaboliczne.

Chlamydia pneumoniae jest patogenem związanym z chorobami górnych i dolnych dróg oddechowych, zakażenie tym drobnoustrojem może także mieć przebieg bezobjawowy. Uważa się, że około 75% dorosłych przeszło infekcję *Chlamydia pneumoniae*, co potwierdzone jest obecnością przeciwciał klasy IgG. *Chlamydia pneumoniae* uznawana jest także za jeden z czynników odpowiedzialnych za infekcyjne zaostżenia POChP. Jednocześnie wiadomo, że *Chlamydia pneumoniae* odgrywają rolę w patogenezie innych chorób, w tym chorób układu krążenia.

Do badania zakwalifikowano 59 chorych na POChP reprezentujących wszystkie stopnie ciężkości POChP, którzy nie mieli zaostżeń lub mieli więcej niż 1 zaostżenie w ostatnim roku. U chorych oznaczano miano przeciwciał przeciwko *Chlamydia pneumoniae* w klasie IgA i IgG.

W badanej grupie:

- 10 chorych nie miało serologicznych cech infekcji *Chlamydia pneumoniae* (IgG- i IgA-),
- u 3 chorych wykazano obecność IgG co świadczy o przebyłym zakażeniu,
- u 46 chorych wykazano immunologiczne cechy przewlekłego zakażenia (IgG+/- i IgA+).

Nie wykazano klinicznych różnic (wiek, historia palenia papierosów, BMI, stopień duszności w skali mMRC (modified Medical Research Council), wskaźnik rokowniczy BODE, FEV₁% w.n. przed i po leku rozszerzającym oskrzela, oraz wskaźnik rozdęcia (RV/TLC)) pomiędzy chorymi bez immunologicznych cech infekcji i chorymi z zakażeniem przewlekłym. Po podziale chorych na grupę bez zaostrzeń i z częstymi (≥ 2) zaostrzeniami nie obserwowano istotnych różnic w wynikach badań klinicznych, biochemicznych i serologicznych. W grupie z częstymi zaostrzeniami wykazano dodatnią korelację pomiędzy mianem IgA i markerami zapalenia systemowego IL-6 ($r=0,5$, $p=0,001$) i IL-8 ($r=0,4$, $p=0,04$) oraz rezystyny ($r=0,4$, $p=0,04$) oraz mianem IgG i stężeniem insuliny ($r=0,5$, $p=0,02$) i BMI ($r=0,5$, $p=0,02$). W grupie bez zaostrzeń miano IgG korelowało ujemnie z stężeniem acylowanej greliny ($r=-0,4$, $p=0,03$) i BMI ($r=-0,3$, $p=0,04$). U chorych z immunologicznymi cechami przewlekłego zakażenia (IgG+/- i IgA+) wykazano korelacje pomiędzy stężeniem IL-6 i rezystyny ($r=0,5$, $p=0,0007$) oraz stężeniem IL-6 i adiponektyny ($r=-0,4$, $p=0,002$).

Podsumowując, nie wykazaliśmy wpływu zakażenia *Chlamydia pneumoniae* na kliniczny przebieg POChP. Natomiast stwierdzenie u chorych korelacji pomiędzy mianem przeciwciał i BMI oraz stężeniem cytokin typowych dla zapalenia w POChP, a także tych uwalnianych przez tkankę tłuszczową wskazują na potencjalną rolę tego zakażenia w rozwoju chorób towarzyszących (choroby układu sercowo-naczyniowego). Fenotyp POChP związany z częstymi zaostrzeniami i otyłością może być powiązany z zakażeniem *Chlamydia pneumoniae*, ale hipoteza ta wymaga dalszych dużych badań. Jest to pierwsze dostępne w literaturze doniesienie opisujące związek pomiędzy przewlekłym zakażeniem *Chlamydia pneumoniae* u chorych na POChP i markerami zapalenia systemowego i dysfunkcją metaboliczną

Publikacja 5

R. Rubinsztajn, T. Przybyłowski, M. Grabicki, K. Karwat, M. Maskey-Warzęchowska, H. Batura-Gabryel, R. Chazan. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. Results of a national multicenter research project. *Advances in. Clinical. Experimental. Medicine.* 2019; 28 (3), 00-00, doi10.17219/acem/78024 (IF - 1,262, MNiSW - 15 pkt)

Zapalenie u chorych na POChP ma charakter systemowy, co jest przyczyną wielu pozapłucych następstw i rozwoju chorób współistniejących. Zgodnie z wytycznymi GOLD najczęściej z POChP współistnieją choroby układu sercowo naczyniowego, zaburzenia odżywienia, utrata masy i siły mięśni, osteoporoza, depresja, rak płuc. Choroby współistniejące wpływają na przebieg POChP, częstość i czas trwania zaostrzeń, hospitalizacji przez co wpływają na śmiertelność. Głównym celem pracy była ocena częstości występowanie chorób współistniejących u chorych na POChP w Polsce w rocznej obserwacji i zbadanie czy stopień obturacji wpływa na liczbę chorób współistniejących oraz ich korelację ze wskaźnikiem BODE. Grupa badania składała się z 444 chorych na POChP (69% mężczyzn) w medianie wieku 66,1 lat (IQR 59.0-74.0), we wszystkich stopniach zaawansowania choroby. Chorzy oceniani byli klinicznie na początku badania (V1). 267 chorych ocenionych było na drugiej wizycie po 12 miesiącach (V2).

W badanej grupie 9 (2%) chorych nie zgłaszało żadnych chorób towarzyszących (grupa I), 101 (22,7%) chorych miało 1-2 choroby towarzyszące (grupa II), 243 (54,7%) chorych miało 3-5 chorób towarzyszących (grupa III) i 91 (20,6%) chorych miało więcej niż 5 chorób towarzyszących (grupa IV). Liczba chorób towarzyszących rosła wraz z wiekiem, wzrostem BMI, nasileniem duszności w skali mMRC. Nie wykazaliśmy związku pomiędzy liczbą chorób towarzyszących i nasileniem stopnia obturacji. Wraz z liczbą chorób towarzyszących zwiększał się wskaźnik BODE (grupa I vs. II vs. III vs. IV: 1.5 ± 0.7 vs 2.6 ± 2.6 vs 3.5 ± 2.5 and 2.8 ± 2.5). Wykazaliśmy statystyczną różnicę wskaźnika BODE pomiędzy grupą II i III oraz pomiędzy grupą III i IV ($p=0,002$ and $p=0,02$). W badanej grupie

najczęściej stwierdzaliśmy występowanie chorób układu sercowo naczyniowego, cukrzycy, chorób naczyniowych OUN, refluksu żołądkowo przełykowego, niedokrwistości, obturacyjnego bezdechu sennego. Do kolejnych analiz podzieliliśmy grupę w zależności od wartości FEV₁% w.n. Wykazaliśmy różnicę BMI pomiędzy chorymi z FEV₁ ≥ 50% w.n. (grupa 1) i FEV₁ < 50% w.n. (grupa 2): 29.0±6.1 kg/m² vs 26.7±6.1 kg/m². W całej grupie było 145 (33%) z prawidłową masą ciała: 28% (grupa 1) vs 37% (grupa 2); 32% chorych miało nadwagę: 32% (grupa 1) vs 29% (grupa 2); 32% otyłość: 37% (grupa 1) vs 25% (grupa 2). Różnice w liczbie chorych reprezentujących różny stopień odżywienia pomiędzy grupą 1 i 2 były istotne statystycznie (p < 0,001). Ponadto wykazaliśmy korelację pomiędzy liczbą chorób współistniejących i BMI (r = 0,25 p < 0,0001) oraz liczbą chorób współistniejących i hospitalizacji nie związanych z POChP (r = 0,27, p < 0,0001). Dla 373 chorych przeprowadzono analizę liczby chorób współistniejących wg kategorii GOLD 2017. Wykazaliśmy istotną różnicę liczby chorób towarzyszących pomiędzy chorymi w kategorii A i D (3,7±1,9 vs 4,4±2,0, p=0,017). Na wizycie V2 choroby układu sercowo naczyniowego były najczęściej zgłaszanymi jako nowe zachorowania.

Wnioski: W populacji chorych na POChP w Polsce choroby współistniejące występują we wszystkich stopniach zaawansowania choroby. Najczęściej występują choroby układu sercowo naczyniowego. Nasze wnioski są spójne z obserwacjami prowadzonymi w innych regionach geograficznych. Wykazanie korelacji pomiędzy liczbą chorób towarzyszących i wskaźnikiem BODE potwierdza negatywny ich wpływ na przebieg POChP niezależnie od stopnia obturacji.

Publikacja 6

R. Rubinsztajn, T. Przybyłowski, M. Maskey-Warzęchowska, M. Paplińska-Goryca, P. Nejman-Gryz, K. Karwat, R. Chazan Metabolic Syndrome as a Factor Affecting Systemic Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2017; 1021: 55-62, doi: 10.1007/5584_2017_28.

Systemowe zapalenie u chorych na POChP, jest uważane za przyczynę rozwoju następstw ogólnoustrojowych, w tym chorób współwystępujących. Do grupy chorób, które uważane są za towarzyszące POChP należą między innymi: nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2. Zespół metaboliczny (ZM) definiowany jako hiperinsulinemia współistniejąca z co najmniej dwoma zaburzeniami jak otyłość, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej i nieprawidłowe stężenie glukozy występuje u około 15% populacji Europy. Palenie papierosów jest wspólnym czynnikiem ryzyka dla POChP i ZM.

Celem badania była ocena częstości występowania ZM w grupie chorych na POChP i jego wpływ na wykładniki zapalenia. Do badania zakwalifikowano 267 chorych na POChP w stabilnym okresie choroby. U wszystkich wypełniono ankietę dotyczącą występowania chorób współistniejących i aktualnego leczenia, a poza tym wykonano podstawowe badania antropometryczne (waga, wzrost), badania czynnościowe układu oddechowego, test 6 minutowego chodu (6MWT) i badania krwi w tym stężenie markerów systemowego zapalenia..

Pacjenci reprezentowali wszystkie stopnie ciężkości obturacji. ZM rozpoznano u 93 (34,8%) chorych, częściej u mężczyzn. Nie wykazaliśmy istotnych różnic częstości występowania ZM w zależności od wieku, liczby paczkołat, stopnia obturacji i dystansu osiągniętego w teście 6 min chodu (6MWT), a także częstości występowania choroby niedokrwiennej serca i liczby udarów mózgu. U chorych z ZM stwierdziliśmy natomiast wyższe stężenie CRP, IL-6, leptyny oraz endoteliny-1 i niższe stężenie adiponektyny.

Podsumowując, wyniki badania potwierdziły częste współwystępowanie ZM u chorych na POChP we wszystkich stopniach obturacji oskrzeli. U chorych na POChP z współistniejącym ZM

obserwuje się wyższe stężenie markerów stanu zapalnego, co może mieć niekorzystny wpływ na przebieg choroby podstawowej.

Publikacja 7

M. Grabicki, B. Kuźniar-Kamińska, R. Rubinsztajn, B. Brajer-Luftmann, M. Kosacka, A. Nowicka, T. Piorunek, M. Kostrzewa, R. Chazan, H. Batura-Gabryel. COPD Course and Comorbidities: Are there Gender Differences. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2018
doi: 10.1007/5584_2018_60

W dostępnym piśmiennictwie jest niewiele prac omawiających różnice w przebiegu POChP w zależności od płci. Celem pracy było porównanie cech klinicznych, wyników badań czynnościowych, chorób współistniejących i rokowania w zależności od płci. Do badania zakwalifikowano 470 chorych (152 kobiety i 318 mężczyzn) w wieku $66,2 \pm 9,3$ lat (grupy nie różniły się statystycznie pod względem wieku). U kobiet stwierdzono istotnie mniejsze narażenie na dym papierosowy ($30,4 \pm 19,4$ vs $41,9 \pm 23,8$, $p < 0,01$) i krótszy czas abstynencji ($6,8 \pm 8,6$ vs $9,1 \pm 10,4$, $p = 0,038$). Kobiety chorowały krócej, rzadziej zgłaszały odkrztuszanie plwociny, natomiast stopień duszności w skali mMRC był porównywalny do grupy mężczyzn. U kobiet stwierdzano więcej zaostrzeń ($2,5 \pm 3,0$ vs $1,7 \pm 2,7$, $p = 0,04$). Kobiety miały istotnie statystycznie mniej chorób współistniejących ($5,4 \pm 3,7$ vs $6,4 \pm 3,2$, $p = 0,002$), ale częściej zgłaszały choroby układu sercowo-naczyniowego, problemy z zasypianiem, choroby tarczycy, bóle głowy i choroby narządu ruchu. Mężczyźni częściej chorowali na cukrzycę i mieli w wywiadzie zawał serca. U kobiet liczba zaostrzeń silniej korelowała liczbą chorób współistniejących ($r = 0,29$, $p < 0,01$). U kobiet stwierdzano ponadto większe: $FEV_1\%$ w.n., całkowitą pojemność płuc (TLC% w.n.), objętość zalegającą (RV % w.n) i wskaźnik rozdęcia (RV/TLC), oraz wyższe ciśnienie parcjalne tlenu. Rokowanie w oparciu o wskaźnik rokowniczy BODE było gorsze u kobiet ($4,6 \pm 0,5$ vs $3,1 \pm 2,5$), u których wskaźnik BODE korelował z liczbą chorób towarzyszących ($r = 0,33$, $p < 0,01$).

Podsumowując stwierdziliśmy różnice w przebiegu POChP i rokowaniu związane z płcią, które powinny być brane pod uwagę w postępowaniu diagnostycznym – terapeutycznym.

Publikacja 8

K. Białek-Gosk, R. Rubinsztajn, S. Białek, M. Paplińska-Goryca, R. Krenke, R. Chazan. Serum vitamin D concentration and markers of bone metabolism in perimenopausal and postmenopausal woman with asthma and COPD. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2018 doi: 10.1007/5584_2018_157. (autor korespondujący)

Wykazane powyżej różnice w przebiegu POChP i gorsze rokowanie u kobiet skłoniły nas do podjęcia badań w grupie chorych na POChP w okresie około i pomenopauzalnym. Menopauza jest trudnym okresem w życiu kobiety, a jej objawy mogą prowadzić do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia. Wraz z wiekiem zmniejsza się synteza witaminy D w skórze oraz produkcja jej aktywnej postaci w nerkach. Skutkuje to zmniejszonym wchłanianiem wapnia z przewodu pokarmowego co prowadzi do rozwoju osteoporozy i częstszych złamań kości. Osteoporoza jest jedną z chorób współwystępujących z POChP. Witamina D oprócz wpływu na gospodarkę wapniowo fosforanową ma działanie przeciwzapalne i immunomodulujące. Wpływa na komórki układu odpornościowego (makrofagi, komórki dendrytyczne, limfocyty, neutrofile, eozynofile i komórki nabłonka dróg oddechowych). Dane literaturowe związane z wpływem witaminy D na przebieg astmy wskazują, że poza poprawą działania układu immunologicznego może ona wpływać na stan zapalny i zmniejszać

procesy związane z remodelingiem oskrzeli. Wpływ witaminy D na przebieg POChP jest mniej znany, jakkolwiek podkreśla się jej związek z osteoporozą.

Celem naszego badania było porównanie stężenia witaminy D i markerów metabolizmu obrotu kostnego u kobiet chorujących na astmę i POChP w okresie około i pomenopauzalnym. Do badania włączono 62 kobiety w wieku powyżej 45 lat (35 chorujące na POChP i 27 na astmę). Nie wykazano różnic BMI. U chorych na POChP stężenie witaminy D było istotnie niższe (12,3 (8,9-15,6) vs 17,6 (14,2-20,1) $p < 0,001$) podobnie jak stężenie markerów obrotu kostnego (BCROSS, tPINP, osteokalcyny), ale bez istotności statystycznej. Chore na POChP miały gorsze wyniki badań czynnościowych układu oddechowego, niższą gęstość kości (t BMD 0,78 g/cm² (0,68-0,89) vs 0,85 g/cm² (0,77-0,97) i T-score -1,2(-2,2-0,3) vs -0,8 (-1,4-0,2) ($p = 0,0115$ i 0,0488 odpowiednio). U chorych na POChP stwierdzono korelację pomiędzy całkowitą gęstością kości i nasileniem duszności w skali mMRC. ($r = -0,37$, $p = 0,039$) i BMI ($r = 0,39$, $p = 0,0195$).

Podsumowując, stwierdziliśmy, że chore na POChP w okresie około i pomenopauzalnym pomimo krótszego czasu trwania choroby i rzadszego stosowania wziewnych GKS oraz porównywalnego BMI mają niższe w porównaniu z chorymi na astmę stężenie witaminy D oraz niższą gęstość mineralną kości co korelowało z nasileniem duszności w tej grupie.

Podsumowanie:

1. U chorych na POChP obserwuje się różne zaburzenia odżywienia, a nasilenie stopnia obturacji wpływa na skład ciała. Dotyczy to głównie beztłuszczowej masy ciała, masy mięśni, które ulegają obniżeniu. Na wystąpienie zaburzeń odżywienia i obniżenie beztłuszczowej masy ciała wpływa także rozdęcie mięszu płucnego definiowane jako podwyższenie wartości wskaźnika RV/TLC. Czynnikiem wpływającym na zaburzenia odżywienia są również zaostrzenia choroby. Z praktycznego punktu widzenia badanie antropometryczne powinno być włączone do rutynowego postępowania u chorego na POChP.
2. Systemowe zapalenie u chorych na POChP narasta wraz ze stopniem obturacji jest bardziej nasilone u chorych z częstymi zaostrzeniami i potwierdzonym rozdęciem mięszu płucnego.
3. Zaostrzenia wpływają na pogorszenie jakości życia oceniane wg kwestionariusza Świętego Jerzego.
4. Przewlekłe zakażenie *Chlamydia pneumoniae*, które często występuje u chorych na POChP nie wpływa na przebieg choroby, w tym również na częstość zaostrzeń. Natomiast wykazanie u chorych z częstymi zaostrzeniami korelacji pomiędzy mianem przeciwciał przeciwko *Chlamydia pneumoniae* a stężeniem cytokin związanych z zapaleniem w POChP (IL-6, IL-8), jak i adipokin oraz BMI może wskazywać na wpływ zakażenia na obecność zaburzeń metabolicznych, które mogą przyspieszać rozwój chorób współistniejących, w tym chorób układu sercowo-naczyniowego, co może pogarszać przebieg kliniczny choroby.
5. Choroby towarzyszące POChP występują u większości chorych, niezależnie od stopnia obturacji. Liczba współwystępujących chorób wpływa na rokowanie oceniane wskaźnikiem BODE. Jednym z systemowych powikłań POChP jest zespół metaboliczny, który występuje u około 35% chorych, niezależnie od stopniach obturacji i nasila systemowe zapalenie.
6. Wykazano różnice kliniczne, czynnościowe i rokownicze w zależności od płci chorych na POChP. Rokowanie u kobiet chorych na POChP jest gorsze i ma między innymi związek z liczbą chorób towarzyszących. U kobiet w okresie około i pomenopauzalnym chorych na POChP w porównaniu do kobiet chorujących na astmę stwierdza się niższe stężenie witaminy

D3 i markerów metabolizmu kostnego oraz niższą gęstość kości, której wartość koreluje z nasileniem duszności.

Kontynuacją prowadzonych badań, w poszukiwaniu czynników wpływających na przebieg POChP jest praca przyjęta do druku w *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2019; 28 (6). (IF 1,262 pkt, MNiSW 15 pkt):

R. Rubinsztajn, T. Przybyłowski, M. Maskey-Warzęchowska, K. Karwat, R. Chazan. Serum testosterone depression as a factor influencing the general condition in chronic obstructive pulmonary disease patients.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowych

Łącznie z publikacjami wchodzącymi w skład osiągnięcia naukowego, przedstawionymi powyżej, jestem autorką lub współautorką pełnotekstowych prac oryginalnych 41 (w tym z IF 12), 5 opisów przypadków, 27 prac poglądowych (w tym z IF 2), 15 rozdziałów w monografiach oraz 53 doniesień zjazdowych.

Oprócz przedstawionego powyżej cyklu prac jestem autorem prac oryginalnych i poglądowych dotyczących POChP. Najważniejsze z nich omawiam poniżej.

Jak już wspomniałam wcześniej zaburzenia odżywienia są często obserwowane u chorych na POChP. U pewnego odsetka chorych obserwujemy wyniszczenie, zmniejszenie masy mięśni i zaburzenia ich funkcji, u części występuje nadwaga i otyłość. Celem badania była ocena stanu odżywienia chorych na POChP w zależności od stopnia ciężkości choroby. W całej badanej przez nas grupie (143 chorych) nie stwierdziliśmy u żadnego z chorych niedowagi. Liczba chorych z prawidłową masą ciała, nadwagą i otyłością. była porównywalna w badanych grupach. Natomiast chorzy z $FEV_1 < 50\%$ w. n. mieli istotnie statystycznie niższe BMI, FFMI, MMI, oraz obwód ramienia kończyny dominującej. Powyższe składowe korelowały z $FEV_1\%$ w.n. Wyniki badania wskazują na różnice w składzie ciała korelujące z wartością $FEV_1\%$ w.n. zwłaszcza z masą mięśni, co jest jednym z dowodów na pozapłucne następstwa choroby. Praktyczną wartością wyników tej pracy jest zwrócenie uwagi na konieczność dokładniejszej oceny stanu odżywienia u chorych na POChP w codziennej praktyce lekarskiej ponieważ ocena tylko wartości BMI nie odzwierciedla rzeczywistych zaburzeń, które wpływają na przebieg choroby.

- R. Rubinsztajn, T. Przybyłowski, M. Maskey-Warzęchowska, K. Karwat, R. Chazan. Analiza składu ciała u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) w zależności od stopnia obturacji. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2016; 41 (244): 180-183. MNiSW 5 pkt.

W związku ze stwierdzaną zwiększoną zachorowalnością na raka płuca u chorych na POChP brałam udział w badaniu retrospektywnym w którym ocenialiśmy częstość występowania raka płuca u chorych na POChP w połączeniu z analizą obrazu klinicznego chorych. Na podstawie uzyskanych wyników wysunięto wniosek, że ryzyko zachorowania na raka płuca u chorych na POChP wzrasta wraz z liczbą wypalonych paczkolet i obniżeniem FEV_1 . Nie stwierdzono zależności między typem histologicznym i stopniem zaawansowania raka a stopniem ciężkości POChP. Uwagę naszą zwróciło znaczne zaawansowanie choroby w momencie rozpoznania i wysoki odsetek chorych, u których nie podjęto się diagnostyki ze względu na zły stan ogólny. Naszym zdaniem każdy chory na POChP powinien być okresowo oceniany pod kątem współistnienia raka płuca.

- M. Maskey-Warzęchowska, J. Domagała-Kulawik, R. Rubinsztajn, R. Chazan. Występowanie raka płuc u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc - analiza obrazu klinicznego. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2002;108(2):217-224. MNiSW5 pkt.

W kolejnej pracy analizowaliśmy przyczynę zgonów i najczęściej współwystępujące choroby towarzyszące u chorych na POChP, którzy w latach 2004-2008 byli hospitalizowani w Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii WUM. Przeanalizowano 266 historii chorób, których jednym z głównych rozpoznań było POChP. Głównymi przyczynami zgonów chorych na POChP były: zaostrzenie POChP (30%), zapalenie płuc (25%), rak płuca (19%), choroba niedokrwienna serca (7%), niewydolność serca (5%). Średni wieku zgonu wyniósł 73±8 lat. Najczęściej występujące choroby towarzyszące to choroby układu krążenia (przewlekła niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca), niewydolność oddechowa, cukrzyca typu 2, przewlekła niewydolność nerek, przerost prostaty, osteoporoza, niedokrwistość.

- R. Rubinsztajn, R. Chazan. Analiza przyczyn zgonów i chorób współistniejących u hospitalizowanych chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2011; 79(5): 343-346. MNiSW 5 pkt.

Choroby układu krążenia stanowią grupę chorób najczęściej współistniejących z POChP. Dusznosc jest objawem występującym zarówno u chorych na POChP jak i u chorych z chorobami układu krążenia. Różnicowanie przyczyny duszności u chorych na POChP w niektórych przypadkach może być trudne. Poszukuje się metod, które w prosty i szybki sposób pozwolą postawić właściwe rozpoznanie. Badaniem laboratoryjnym przydatnym w diagnostyce różnicowej może być N-końcowy fragment peptydu natiuretycznego (NT-proBNP). W badaniu, w którym wzięło udział 81 chorych w stabilnym okresie choroby nie wykazano różnic stężenia NT-proBNP w zależności od stopnia zaawansowania choroby wg GOLD 2010, wskaźnik rokowniczy BODE, stopień duszności według skali mMRC. Stężenie NT-proBNP było wyższe jedynie u chorych z towarzyszącymi chorobami układu krążenia. Oznaczenie NT-proBNP u chorych z przewlekłą dusznością może wyłonić grupę chorych u których niezbędne jest wdrożenia leczenia kardiologicznego.

- R. Rubinsztajn, J. Nasiłowski, T. Przybyłowski, K. Karwat, R. Chazan. Przydatność oznaczenia NT-proBNP w diagnostyce duszności u chorych na POChP. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2013; 81(1):24-29. MNiSW 7 pkt.

Wytyczne GOLD 2011 zmieniły sposób klasyfikacji chorych na POChP. Dotychczasowy podział w oparciu o stopień obturacji (I-IV) został zastąpiony przez kategorie A, B, C, D. Aby przypisać pacjenta do odpowiedniej kategorii należy znać FEV₁%w.n., liczbę zaostrzeń w ostatnim roku i nasilenie objawów (skala mMRC, test CAT). Analiza została przeprowadzona u 143 chorych na POChP. Nowego systemu kategoryzacji chorych nie udało się w sposób jednoznaczny zastosować u 35,7% chorych. W tej grupie byli zarówno chorzy z ciężką i bardzo ciężką obturacją, którzy nie zgłaszali zaostrzeń i chorzy z łagodną i umiarkowaną obturacją, którzy zgłaszali częste zaostrzenia. Chorzy ci byli starsi i mieli większą ekspozycję na dym tytoniowy. Jest to zatem grupa, w której ocena ryzyka choroby może być opatrzona błędem. Pomimo, że klasyfikacja GOLD 2011 miała zoptymalizować terapię chorych na POChP to może pojawić się problem klasyfikacji chorych z ciężką obturacją i małą liczbą zaostrzeń oraz chorych z łagodnym i umiarkowanym stopniem obturacji i częstymi zaostrzeniami.

- R. Rubinsztajn, T. Przybyłowski, M. Maskey-Warzęchowska, K. Karwat, R. Chazan. GOLD 2011- POChP w nowej perspektywie. *Polski Merkuriusz Lekarski* 2013;34(202):192-195. MNiSW 7 pkt.

Uwarunkowania genetyczne uważane są za jeden z czynników etiologicznych POChP. Najlepiej poznane zaburzenie genetyczne u chorych na POChP to niedobór alfa-1 antytrypsyny (A1AT). Wyniki badań wskazują też na udział różnych genów w patogenezie tej choroby w tym genu kodującego TNF alfa (tumor necrosis factor), TGF beta (tumor growth factor), ACE (angiotensin converting enzyme), receptor IL-8, adiponektyny. Do chwili obecnej w obrębie genu kodującego IL-8 zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 4 zidentyfikowano kilka polimorfizmów dotyczących pojedynczych nukleotydów. Wykazano powiązanie polimorfizmu C781T z fenotypem astmy. Celem naszego badania była ocena wpływu polimorfizmu genetycznego 781 C/T w genie kodującym IL-8 na ryzyko rozwoju POChP. Nie wykazano różnic w częstości występowania genotypów względem polimorfizmu 781 C/T genu kodującego IL-8 u chorych na POChP w porównaniu do grupy kontrolnej. Wykazano, że homozygoty T mają więcej chorób towarzyszących, natomiast homozygoty T >65 roku życia mają niższe FEV₁(l) przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela oraz krótszy dystans w teście 6MWT.

W literaturze można znaleźć badania opisujące rolę układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w patogenezie płucnych i pozapłucnych następstw POChP. Podkreśla się wpływ tego układu na nasilenie systemowego zapalenia poprzez wpływ na produkcję prozapalnych cytokin (np. IL-6, MCP-1, TNF alfa). Aktywność konwertazy angiotensyny uwarunkowana jest genetycznie. Cambena i wsp. wykazali, że obecność allele D kojarzy się z większą aktywnością konwertazy angiotensyny i złym rokowaniem chorób sercowo-naczyniowych. Dane literaturowe wskazują, że zwiększona aktywność układu RAA zwiększa częstość zachorowań na nadciśnienie płucne, astmę i POChP, a także może wpływać na przebieg POChP.

Celem naszego badania była ocena wpływu polimorfizmu I/D genu ACE na ryzyko rozwoju i przebieg POChP. Nie wykazaliśmy różnic w częstości występowania poszczególnych alleli genu ACE pomiędzy grupą kontrolną i chorymi na POChP. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że homozygoty DD płci męskiej mają niższe ryzyko zaostrzeń POChP. W oparciu o nasze wyniki można przypuszczać, że polimorfizm genu ACE może wpływać na przebieg POChP w zależności od płci. Polimorfizm ACE nie wiąże się z ryzykiem rozwoju POChP, ale może w pewnych grupach chorych modyfikować jego przebieg.

- R. Rubinsztajn, G. Gąsior, T. Przybyłowski, K. Karwat, M. Maskey-Warzęchowska, W. Pierzchała, U. Mazurek, R. Chazan. Wpływ polimorfizmu genetycznego 781 C/T w genie kodującym IL-8 na ryzyko rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *International Review of Allergology and Clinical Immunology in Family Medicine* 2015;21(1):12-16. MNiSW 6 pkt.
- R. Mlak, I. Homa-Mlak, T. Powrózek, B. Mackiewicz, M. Michnar, P. Krawczyk, M. Dziedzic, R. Rubinsztajn, R. Chazan, J. Milanowski, T. Massalska-Małecka. Impact of I/D polymorphism of ACE gene on risk of development and course of chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of Medical Science*. 2016;12(2):279-287. IF 1,969 pkt., MNiSW 30 pkt.

W ramach współpracy z Katedrą Protetyki Stomatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego podjęłam badania nad stanem higieny jamy ustnej u chorych na POChP używających ruchome protezy akrylowe. Wynikiem tej współpracy były dwie prace oryginalne i jedna poglądowa.

U chorych na POChP przyczyną zaostrzeń, które wpływają istotnie na przebieg choroby może być przewlekła kolonizacja bakteryjna, która wpływa na upośledzenie odporności gospodarza i uszkadza komórki nabłonka oddechowego oraz klirens śluzowo-rzęskowy. Mikroaspiracje bakterii i grzybów z nosogardła i jamy ustnej są odpowiedzialne za 50 % zaostrzeń u chorych na POChP. Noszenie protez akrylowych sprzyja kolonizacji bakteryjnej i grzybiczej w jamie ustnej. Drobnoustroje bakteryjne i grzyby tworzą błonę biologiczną czyli tzw. biofilm wykazujący adhezję do powierzchni biologicznych. Celem pracy była ocena mikrobiologiczna biofilmu na protezach dentystycznych u chorych na POChP i jego wpływ na błonę śluzową jamy ustnej u chorych na POChP. Grupą kontrolną byli użytkownicy protez, u których nie rozpoznano POChP. Oceniano makroskopowo stan błony śluzowej jamy ustnej i stan higieny powierzchni protez. Ponadto wykonano wymaz mikrobiologiczny z powierzchni protezy. Stopień czystości protezy oceniano w oparciu o kryteria wskaźnika Ambjørnsena. Zmiany błony śluzowej związane z noszeniem protezy oceniano w oparciu o klasyfikację Newtona. U chorych na POChP częściej obserwowano stan zapalny błony śluzowej wywołany noszeniem protezy i gorszą higienę protezy. 91% chorych na POChP miało dodatni wynik badania mikrobiologicznego, z wymazów hodowano od jednego do kilku patogenów, które nie były saprofitami. U chorych na POChP najczęściej hodowano: *Candida albicans* (43,9%), *Streptococcus epidermidis* (12,3%), *Enterobacteriaceae spp.*(7,0%), *Staphylococcus aureus* (5,3%), *Klebsiella pneumoniae* (5,3%), *Serratia marcescens* (5,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (1,8%). Podsumowując wykazaliśmy częstsze występowanie powikłań pod postacią stomatopatii protetycznych powikłanych zakażeniem błony śluzowej jamy ustnej u chorych na POChP. Wnioskiem praktycznym z tego badania jest zalecenie uwzględnienia w badaniu przedmiotowym chorych na POChP oceny śluzówki jamy ustnej i w przypadku widocznych patologii zalecenie dalszego postępowania.

- D. Przybyłowska, E. Mierzwińska-Nastalska, R. Rubinsztajn, R. Chazan, D. Rolski, E. Swoboda-Kopeć. Influence of Denture Plaque Biofilm on Oral Mucosal Membrane in Patients with Chronic Pulmonary Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2015;839:25-30. IF-1,881pkt., MNiSW 25 pkt.

W badaniu błony śluzowej jamy ustnej stan zapalny o różnym stopniu nasilenia stwierdzono 65,67% badanych. W ocenie wg klasyfikacji Newtona. Typ I zmian czyli zlokalizowany stan zapalny lub punktowe przekrwienie występowało u 49% chorych na POChP i 14,3% z grupy kontrolnej. Typ II zmian czyli rozlane zmiany zapalne pokrywające powierzchnię pod protezą występowały u 22,64% chorych na POChP, a typ III czyli zapalny rozrost guzkowy/brodawkowy umiejscowiony zwykle na środkowym podniebieniu twardym i grzbiecie wyrostka zębodołowego występował 5,66% chorych na POChP. Zdrową błonę śluzową jamy ustnej stwierdzono u 34,32% chorych. Po uwzględnieniu leczenia POChP stwierdzono, że typ I zmian istotnie częściej występował u chorych leczonych lekiem bronchodilatoryjnym i wziewnym glikokortykosteroidem. Stopień higieny protezy w oparciu kryteria Ambjørnsena najgorzej, ale bez istotności statystycznej w porównaniu do grupy kontrolnej stwierdzono u chorych leczonych wziewnymi glikokortykosteroidami oraz u chorych wymagających domowej tlenoterapii co może wynikać z zaawansowania choroby. Wynik badania mikrobiologicznego wykazał obecność ponad 116 szczepów bakterii tlenowych. Wyhodowane patogeny istotne dla infekcji układu oddechowego to: *Enterobacter cloacae* (13,4%), *Staphylococcus epidermidis* (13,4%), *Klebsiella pneumoniae* (10,4%). Ponadto u większości chorych uzyskano dodatnie badanie mykologiczne (*C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.glabrata* i *C. parapsilosis*).

- D. Przybyłowska, E. Mierzwińska-Nastalska, E. Swoboda-Kopeć, R. Rubinsztajn, R. Chazan. Potential respiratory pathogens colonisation of the denture plaque of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Gerodontology* 2016; 33(3): 322-327. IF 1,085 pkt., MNiSW 20 pkt

Uczestniczyłam również w innych projektach badawczych realizowanych w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych Pneumonologii i Alergologii WUM związanych z Przewlekłą Obturacyjną Chorobą Płuc jako chorobą zapalną ogólnoustrojową wieloczynnikową.

Procesy apoptozy są niezbędne dla utrzymania właściwego funkcjonowania organizmu, ale nadmierna aktywność mechanizmów biorących udział w tych procesach może być przyczyną stanu zapalnego i uszkodzenia tkanek. Rola apoptozy w patogenezie POChP jest skomplikowana i cały czas pozostaje nie do końca wyjaśniona. Celem pracy była ocena czy u chorych na POChP dochodzi do pobudzenia markerów (TNF-alfa, sFasL, p53) apoptozy oraz jej inhibitorów (bcl-2) w surowicy. Nie wykazano różnicy stężenia sFasL i TNF alfa pomiędzy chorymi na POChP i grupą kontrolną. Stężenie TNF alfa rosło wraz z narastaniem stopnia obturacji, ale nie były to różnice statystycznie istotne. Nie udało się (pomimo wykorzystania do oznaczeń dwóch różnych testów diagnostycznych) uzyskać wiarygodnych wyników stężenia białek bcl-2 i p53 od wszystkich chorych. Nie wykazaliśmy pobudzenia markerów apoptozy w badanej grupie. Wydaje się, że surowica nie jest dobrym materiałem do wyżej wymienionych oznaczeń.

- M. Kosacka, I. Porębska, A. Korzeniewska, R. Rubinsztajn, M. Grabicki, R. Jankowska, H. Batura-Gabryel, R. Chazan. Serum levels of apoptosis –related markers (sFasL, TNF α , p53 and bcl-2) in COPD patients. *Pneumologia i Alergologia Polska* 2016; 84(1): 11-15
MNiSW 13 pkt.

Palenie papierosów uznane jest za jeden z głównych czynników etiologicznych POChP, jednak choroba może rozwinąć się także u osób, które nigdy nie paliły papierosów. Udokumentowana jest rola limfocyta T CD8⁺ w patogenezie choroby. Celem pracy była ocena liczby głównych subpopulacji limfocytów: limfocyty B, T, T-pomocnicze, T-regulatorowe, T-cytotoksyczne biorących udział w etiopatogenezie POChP i ekspresji Fas (CD95) na limfocytach T u chorych na POChP, którzy nigdy nie palili papierosów. Uzyskane wyniki porównywano do grupy kontrolnej, którą stanowiły osoby nigdy nie palące, zdrowi palacze oraz chorzy na POChP z wywiadem palenia papierosów. Nie stwierdzono różnicy w liczbie limfocytów T, B i subpopulacji CD4⁺. Liczba limfocytów CD8⁺ była wyższa u wszystkich chorych na POChP w porównaniu z osobami zdrowymi. Liczba limfocytów T z Fas (CD95) była wyższa u wszystkich chorych na POChP w porównaniu do osób zdrowych zarówno palących jak i niepalących papierosy. Odsetek limfocytów CD4⁺/CD25⁺ był niższy u nigdy niepalących chorych na POChP w porównaniu do nigdy niepalących osób zdrowych. Obserwacja ta potwierdza, że u chorych na POChP występują zaburzenia liczebności subpopulacji limfocytów T, niezależne od palenia papierosów co może wpływać na systemowe zapalenie w POChP.

- J. Domagała-Kulawik, G. Hoser, M. Dąbrowska, R. Rubinsztajn, R. Chazan. Fas⁺ lymphocytes and CD4⁺/CD25⁺ cells in peripheral blood of never smoking patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Central European Journal of Immunology*, 2011, 36, 226-232. IF 0,370 pkt., MNiSW 15pkt.

Eotaksyny (CCL11, CCL24, CCL26) są najsilniejszymi czynnikami wpływającymi na napływ eozynofili do miejsca zapalenia. Ich ekspresja rośnie w chorobach o podłożu alergicznym. Udokumentowany jest wpływ eotaksyn na przyciąganie makrofagów, limfocytów T i bazofilów. Celem pracy było porównanie ekspresji eotaksyn w materiale uzyskanym z wymazu z nosa chorych na astmę, alergiczny nieżyt nosa, POChP i osób zdrowych. Wykazano, że ekspresja wszystkich trzech

badanych eotaksyn była wyższa we wszystkich grupach chorych w porównaniu do grupy kontrolnej zdrowych ochotników. U chorych na POChP i sezonowy alergiczny nieżyt nosa w okresie pylenia różnica ta była istotna statystycznie. U chorych na POChP wykazano ujemną korelację pomiędzy CCL26 i wskaźnikiem pseudo Tiffeneau ($FEV_1\%FVC$) w przeciwieństwie do chorych na astmę umiarkowaną u których była ona dodatnia. Istotny statystycznie wzrost poszczególnych eotaksyn w różnych jednostkach chorobowych wskazuje na różną ich rolę. Wzrost ekspresji eotaksyny CCL11 u chorych na POChP może być związane ze stymulacją jej produkcji przez TNF alfa. Wykazane przeciwstawne korelacje CCL26 z $FEV_1\%FVC$ u chorych na astmę i POChP mogą wskazywać, że u chorych na POChP hamuje działanie neutrofilów, natomiast u chorych na astmę wpływa na napływ eozynofili, bazofili i makrofagów do płuc.

- M. Paplińska, J. Hermanowicz-Salamon, P. Nejman-Gryz, K. Białek-Gosk, R. Rubinsztajn, M. Arcimowicz, G. Placha, J. Góra, R. Chazan, H. Grubek-Jaworska. Expression of eotaxin in the material from nasal brushing in asthma, allergic rhinitis and COPD patients. *Cytokine*, 2012; 60(2): 393-399. IF 2,518 pkt. MNiSW 25 pkt.

Wcześniej moje zainteresowania związane były z obturacyjnym bezdechem sennym (OBS). U chorych na OBS często dochodzi do rozwoju chorób układu sercowo naczyniowego i zaburzeń metabolicznych. Poszukuje się, uwarunkowań genetycznych wpływających na częstość występowania OBS i jego przebieg kliniczny. Celem jednej z prac była ocena rozkładu genotypu konwertazy angiotensyny u chorych na OBS, z uwzględnieniem występowania chorób układu krążenia. Nie wykazano związku pomiędzy polimorfizmem konwertazy angiotensyny a rozpoznaniem OBS. Występowanie chorób układu krążenia oraz wywiadu rodzinnego w kierunku chorób układu krążenia nie wpłynęło także na rozkład polimorfizmu genu konwertazy angiotensyny w związku z tym wydaje się, że nie jest to czynnik, który należy rozważać jako czynnik etiologiczny choroby

- R. Rubinsztajn, M. Kumor, K. Byśkiniewicz, R. Chazan. Polimorfizm genu konwertazy angiotensyny u pacjentów z obturacyjnym bezdechem podczas snu. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2004;112(1): 817-822. MNiSW 5 pkt.

Jak już wspominałam u chorych na OBS często dochodzi do rozwoju innych chorób w tym szczególnie chorób układu krążenia. Wielu autorów wskazuje na stałe pobudzenie u tych chorych układu współczulnego, które wywołane jest między innymi odruchem z chemo- i baroreceptorów na skutek powtarzających się okresów bezdechów, hipoksemii i hiperkapnii. Chorzy na OBS to często chorzy z otyłością. Jak już wcześniej opisywałam tkanka tłuszczowa jest także gruczołem wydzielania wewnętrznego, produkującym adipokiny (leptynę, adiponektynę). Rola biologiczna tych substancji cały czas jest przedmiotem badań. Podjęłam badania, których celem była ocena aktywności układu współczulnego, stężenia adipokin w surowicy oraz stopnia zagrożenia miażdżycą na podstawie stężenia homocysteiny w surowicy u chorych na OBS. Kolejnym etapem tych badań była ocena wpływu leczenia nCPAP na aktywność układu współczulnego oraz stężenie leptyny oraz profil lipidowy.

1. Wykazaliśmy wyższe stężenie leptyny oraz adrenaliny i noradrenaliny w surowicy u chorych na OBS w porównaniu do grupy kontrolnej. Stężenie leptyny w grupie chorych korelowało z BMI oraz stężeniem adrenaliny w surowicy. Ponadto stwierdziliśmy wzrost stężenia leptyny w surowicy jako wykładnika zapalenia wraz z nasileniem ciężkości choroby mierzonym wskaźnikiem AHI

- R, Rubinsztajn, M. Kumor, K. Byśkiniewicz, P. Belicki, R. Chazan. Stężenie leptyny w surowicy i aktywność układu adrenergicznego oceniania na podstawie stężenia adrenaliny i noradrenaliny w surowicy u chorych na obturacyjny bezdech podczas snu. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2005,113(6):544-551. MNiSW 5 pkt.
2. Nie wykazaliśmy u chorych na OBS wyższego stężenia homocysteiny jako markera stopnia zagrożenia miażdżycą.
- M. Kumor, R. Rubinsztajn, K. Byśkiniewicz, P. Bielicki, R. Chazan. Stopień zagrożenia miażdżycą oceniany na podstawie stężenia homocysteiny u chorych na obturacyjny bezdech podczas snu. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2006,74(1):113-116. MNiSW 4 pkt.
3. Nie wykazaliśmy różnicy stężenia leptyny i homocysteiny po 3 tygodniach leczenia za pomocą nCPAP. W badanym materiale stężenie leptyny istotnie korelowało dodatnio z BMI, wskaźnikiem talia-biodro, AHI oraz ujemnie z średnią i minimalną saturacją podczas snu, natomiast stężenie homocysteiny ujemnie tylko czynnością serca.
- R. Rubinsztajn, M. Kumor, K. Byskiniewicz, R. Chazan. Wpływ 3 tygodniowego leczenia za pomocą ciągłego ciśnienia w drogach oddechowych na stężenie leptyny i homocysteiny u chorych z obturacyjnym bezdechem podczas snu. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2006; 74(1) 63-67. MNiSW 4 pkt.
4. W grupie chorych na OBS aktywnie leczonej nCPAP (stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych) przez 8 miesięcy wykazaliśmy istotne zmniejszenia stężenia adrenaliny ale nie noradrenaliny i leptyny. Zmniejszenie aktywności układu współczulnego pod wpływem leczenia nCPAP jest korzystne i może mieć pozytywny wpływ na zmniejszenie ryzyka rozwoju chorób układu krążenia.
- R. Rubinsztajn, M. Kumor, K. Byskiniewicz, P. Bielicki, R. Chazan. Wpływ 8-miesięcznego leczenia za pomocą aparatu nCPAP na aktywność układu współczulnego ocenianą na podstawie stężenia adrenaliny i noradrenaliny w surowicy i na stężenie leptyny u chorych z obturacyjnym bezdechem podczas snu. *Sen*, 2006,6(2):64-70 MNiSW 3 pkt.
5. W grupie chorych na OBS i chorobę niedokrwinną serca leczenie nCPAP zmniejsza stężenie CRP, cholesterolu całkowitego i frakcji LDL co potwierdza korzystny wpływ tej metody leczenia na czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Ten sposób leczenia nie wpłynął na stężenie leptyny i homocysteiny
- M. Kumor, P. Bielicki, T. Przybyłowski, R. Rubinsztajn, J. Zieliński, R. Chazan. Trzymiesięczne leczenie za pomocą dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP) obniża stężenie cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL we krwi, ale nie wpływa a stężenie homocysteiny i leptyny w surowicy u chorych z obturacyjnym bezdechem podczas snu (OBPS) bez współistniejącej choroby niedokrwiennej serca (ChNS). *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2011;79(3):173-183. MNiSW 5 pkt.

Rozdziały w podręcznikach

Jestem autorem lub współautorem 15 rozdziałów w monografiach i podręcznikach:

1. R. Rubinsztajn. Leki współczesne, które warto znać część III. Wydanie 1 Łódź. Towarzystwo Terapii Monitorowanej. 1998. ISBN 83-900987-5-7. Betaksolol- selektywny lek β -adrenolityczny o długim działaniu
2. R. Rubinsztajn. Leki współczesne które warto znać część V. Wydanie 1. Łódź. Towarzystwo Terapii Monitorowanej. 2000. ISBN 83-900067-7-3. Lacydypina- agonista wapnia III generacji. Str. 126-134
3. R. Rubinsztajn, R. Chazan. Leki współczesne które warto znać część VI. Wydanie 1. Łódź. Towarzystwo Terapii Monitorowanej. 2003. ISBN 83-900967-9-X. Montelukast- postępowanie w leczeniu pacjentów z astmą. str. 154-161
4. R. Rubinsztajn, R. Chazan. Leki współczesne które warto znać część VII. wydanie 1. Łódź: Towarzystwo Terapii Monitorowanej, 2005, ISBN 83-900967-8-1. Bromek tiotropium- nowy długodziałający lek antycholinergiczny. Str. 37-47
5. R. Rubinsztajn. Pneumonologia Praktyczna. Wydanie 1. Bielsko-Biała. alfa-mediacapress. 2005. ISBN 83-88778-72-2. Leki antyleukotrienowe. Str. 700-704
6. R. Rubinsztajn. Pneumonologia Praktyczna. Wydanie 1. Bielsko-Biała. alfa-mediacapress. 2005. ISBN 83-88778-72-2. Kromony. Str. 705-708
7. R. Rubinsztajn. Pneumonologia Praktyczna. Wydanie 1. Bielsko-Biała. alfa-mediacapress. 2005. ISBN 83-88778-72-2. Leki przeciwhistaminowe. Str. 709-713
8. R. Rubinsztajn. Pneumonologia i alergologia. Badania diagnostyczne i postępowanie. Wydanie 1. Bielsko-Biała. alfa-mediacapress. 2010 ISBN 978-83-7522-061-2. Leki antyleukotrienowe i kromony. Str 111-115
9. R. Rubinsztajn, M. Maskey-Warzęchowska. Choroby układu oddechowego w praktyce lekarza opieki podstawowej. Wydanie 1. Warszawa. Wolters Kluwer Polska. 2010. ISBN 978-83-264-0094-0. Przewlekła obturacyjna Choroba Płuc (POChP). Str. 145-171
10. R. Rubinsztajn. Pneumonologia. Wydanie 1. Bielsko-Biała. alfa-mediacapress. 2011. ISBN 978-83-7522-078-0. Leki antyleukotrienowe. Str. 715-720
11. R. Rubinsztajn. Pneumonologia. Wydanie 1. Bielsko-Biała. alfa-mediacapress. 2011. ISBN 978-83-7522-078-0. Kromony. Str. 721-724
12. R. Rubinsztajn. Pneumonologia. Wydanie 1. Bielsko-Biała. alfa-mediacapress. 2011. ISBN 978-83-7522-078-0. Leki przeciwhistaminowe. Str. 725-730
13. R. Rubinsztajn. Pneumonologia. Badania diagnostyczne i leczenie. Tom II. Wydanie 1. Warszawa. Oficyna Wydawnicza WUM. 2014. ISBN 978-83-7637-348-5. Inne leki w chorobach układu oddechowego (antycholinergiczne, antyleukotrienowe, wykrztuśne, mukolityczne i przeciwkaszlowe). Str. 193-206

14. R. Rubinsztajn. Standardy diagnostyczno-terapeutyczne w chorobach układu oddechowego-wskazówki praktyczne. Wydanie 1. Bielsko-Biała. alfa- medica press.2015. ISBN 978-83-7522-127-4. Przewlekła obturacyjna Choroba Płuc (POChP).Str. 39-55
15. R. Rubinsztajn. Pneumonologia. Badania diagnostyczne i leczenie. Tom II. Wydanie 2. Warszawa. Oficyna Wydawnicza WUM. 2017. ISBN 978-83-7637-446-8. Inne leki w chorobach układu oddechowego (antyhistaminowe, antyleukotrienowe, wykrztuśne, mukolityczne i przeciwkaszlowe). Str. 197-210
16. R. Rubinsztajn. Standardy diagnostyczno-terapeutyczne w chorobach układu oddechowego-wskazówki praktyczne. Wydanie 2. Bielsko-Biała. alfa- medica press.2018. ISBN 978-83-7522-158-9. Przewlekła obturacyjna Choroba Płuc (POChP).Str. 43-61

Doniesienia zjazdowe

Jestem autorem 18 doniesień zjazdowych krajowych, w tym 10 jako pierwszy autor i 35 doniesień zjazdowych zagranicznych w 18 jako pierwszy autor

Recenzje prac oryginalnych

Jestem autorem recenzji prac oryginalne dla:

1. Pneumonologii I Alergologii Polskiej (obecnie Advances in Respiratory Medicine)
2. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, IF=3,157

Udział w projektach naukowo-badawczych

1. Grant NCBiR pt. Przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroba ogólnoustrojowa, największe zagrożenie XXI wieku (Nr 13 0034 06/2009), główny wykonawca.

Działalność dydaktyczna

1. Od 2000 roku prowadzę zajęcia dydaktyczne dla studentów Wydziału Lekarskiego z zakresu propedeutyki chorób wewnętrznych, chorób płuc i alergologii. Zakres moich obowiązków dydaktycznych obejmuje prowadzenie zajęć przy łóżku chorego, zajęcia w pracowniach diagnostycznych i zajęcia seminaryjne.

W kolejnych latach prowadziłam zajęcia seminaryjne na temat

- Zapalenie płuc
- Przewlekła obturacyjna choroba płuc
- Podstawy immunoterapii
- Choroby alergiczne
- Diagnostyka różnicowa chorób układu wewnętrzwydzielniczego
- Diagnostyka ostrych stanów w gastroenterologii

W roku akademickim 2015/2016 i 2016/2017 prowadziłam zajęcia fakultatywne z chorób płuc i alergologii pt:

- Anafilaksja- postępowanie i przypadki kliniczne
- Leczenie biologiczne w chorobach alergicznych
- Zaostrzenia chorób obturacyjnych

Brałam udział w egzaminach praktycznych z chorób wewnętrznych dla studentów wydziału lekarskiego. W latach 2017-2018 była członkiem komisji egzaminacyjnej ustnych egzaminów z chorób wewnętrznych w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii dla studentów I Wydziału Lekarskiego.

2. Od 2001 prowadzę wykłady na kursach dla osób specjalizujących się w chorobach wewnętrznych, chorobach płuc i alergologii, które prowadzone są przez Katedrę i Klinikę Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii WUM i CMKP. Od 2003 roku byłam Kierownikiem Organizacyjnym 18 kursów dla lekarzy specjalizujących się w chorobach wewnętrznych, chorobach płuc i alergologii organizowanych przez Katedrę i Klinikę Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii WUM.

3. Od 2016 r jestem autorem pytań testowych do egzaminu specjalistycznego z alergologii organizowanego przez CEM

4. Byłam kierownikiem specjalizacji z alergologii 3 lekarzy.

5. Byłam wykładowcą na posiedzeniach naukowych Oddziału Warszawskiego Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Oddziału Warszawskiego Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Oddziału Warszawskiego Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego.

6. Jestem autorem materiałów dydaktycznych i wykładów na temat diagnostyki i leczenia chorób obturacyjnych (astma, POChP) dla lekarzy Podstawowej Opieki Medycznej

7. Prowadziłam zajęcia dla chorych na POChP w Szkole dla chorych na POChP prowadzonej przez Stowarzyszenie Zdrowe Płuca i Katedrę i Klinikę Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii WUM

8. Byłam autorem wystąpień na konferencjach naukowo- szkoleniowych:

- III Ogólnopolska Sesja Naukowa Studenckiego Towarzystwa Naukowego AM w Warszawie (10.11.2007). Tytuł wykładu: Leczenie uzależnienia od tytoniu
- 12 Szkoła Interny Kliniki Nowej (29-31.05.2009). Tytuł wykładu: Alergiczny nieżyt nosa- co nowego w leczeniu?
- Wybrane zagadnienia współczesnej pneumonologii (18.09.2009). Tytuł wykładu: Miejsce leków antyleukotrienowych w leczeniu astmy.
- X Jubileuszowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa- Astma, Alergia i POChP. Standardy diagnostyczno-terapeutyczne (1-4.09.2011). Tytuł wykładu: Leki mukoaktywne

- Oblicza współczesnej Pulmonologii i Alergologii (29.03.2014). Tytuł wykładu: Prezentacja przypadków astmy ciężkiej.
- XI Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Astma, Alergia i POChP. Standardy diagnostyczno-terapeutyczne (28-30.08.2014). Tytuł wykładu: Choroby współwystępujące- zaburzenia odżywiana u chorych na POChP- wyniki projektu NCBiR nr 13003406/2009
- VI Konferencja Naukowo Szkoleniowa- Zakażenia Układu Oddechowego (18.04.2015). Tytuł wykładu: Leki immunomodulujące w leczeniu przewlekłych zakażeń układu oddechowego
- 14 interdyscyplinarne Repetytorium Pulmonologiczne. Choroby Płuc od A do Z... (6-7.04.2016). Tytuł wykładu: Eozynofilie płucne
- Konferencja Naukowo- Szkoleniowa Płuca i Serce w Wieku Podeszłym (22-23.04.2016). Tytuł wykładu: Niedobór witaminy D a choroby układu oddechowego, mit czy rzeczywistość?
- XII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Astma, Alergia i POChP. Standardy diagnostyczno-terapeutyczne (24-26.08.2017). Tytuł wykładu: Wpływ chorób metabolicznych na przebieg POChP.
- Top Medical Trends (16-18.03.2018). Tytuł wykładu: Wysoko objawowy pacjent z POChP. Kiedy jest czas na wGKS? Zalecenia, wytyczne a praktyka lekarska.

9. W ramach uczestnictwa w Erasmus Socrates Program (Faculty of Medicine of Lieida University, 7-15.05.2005) wygłosiłam 2 wykłady na Uniwersytecie w Lieidzie:

- Aspirin and asthma,
- Education program in asthma and COPD patients.

Organizacja konferencji

Byłam Sekretarzem Komitetu Organizującego 6 Konferencji Naukowo Szkoleniowych organizowanych przez Katedrę i Klinikę Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii:

- II Konferencja Naukowo- Szkoleniowa „Zakażenia Układu Oddechowego” Warszawa 26-28.11.2004
- I Interdyscyplinarna Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Zaburzenia Oddychania w Czasie Snu” Warszawa 14.04.2007
- IX Konferencja Naukowo- Szkoleniowa „Astma, Alergia, POChP, Standardy Diagnostyczno-Terapeutyczne”. Jachranka 04-07.2008
- IV Interdyscyplinarna Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Zakażenia Układu Oddechowego” 27-28.11.2009
- X Jubileuszowa Konferencja Naukowo- Szkoleniowa Astma, Alergia, POChP, Standardy Diagnostyczno-Terapeutyczne. Jachranka 01-04.09.2011
- XI Konferencja Naukowo- Szkoleniowa Astma, Alergia, POChP, Standardy Diagnostyczno-Terapeutyczne. Jachranka 28-30.08.2014

- VI Konferencja Naukowo- Szkoleniowa Zakażenia Układu Oddechowego . Warszawa 18.04.2015

Nagrody i wyróżnienia

1. Wyróżnienie Towarzystwa Terapii Monitorowanej dla Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii AM za prace opublikowane w Problemach Terapii Monitorowanej w latach 2001-2003
 - Rubinsztajn R., Wrońska J., Chazan R. Wyniki próby aspirynowej u chorych z nietolerancją niesteroidowych leków przeciwzapalnych w wywiadzie. Problemy Terapii Monitorowanej 2003, 14 (1), 7-12.
 - Bielicki P, Rubinsztajn R, Chazan R. Zależność między wartościami parametrów spirometrycznych i gazometrii krwi tętniczej u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. Problemy Terapii Monitorowanej 2002, 13 (1), 3-7.
2. Dyplom JM Rektora WUM za współautorstwo monografii pt. „Pneumonologia i alergologia. Badania diagnostyczne i postępowanie” oraz ‘Pneumonologia i alergologia. Wybrane jednostki chorobowe”, które zostały uhonorowane nagrodą zespołową dydaktyczną pierwszego stopnia. 24.10.2011
3. Dyplom JM Rektora WUM za współautorstwo podręcznika pt. „Pulmonologia: pod redakcją prof. dr hab. n. med. Ryszardy Chazan, który został uhonorowany nagrodą zespołową dydaktyczną pierwszego stopnia. 29.10.2012
4. Dyplom JM Rektora WUM za współautorstwo monografii w dwóch tomach pt. „Pneumonologia-wybrane jednostki chorobowe” Tom 1; „Pneumonologia-badania diagnostyczne i leczenie” Tom 2 która została uhonorowana nagrodą zespołową dydaktyczną pierwszego stopnia. 26.10.2015
5. Nagroda zespołowa dydaktyczna pierwszego stopnia JM Rektora WUM za współautorstwo monografii pt. „Standardy diagnostyczno-terapeutyczne w chorobach układu oddechowego-wskazówki praktyczne” pod redakcją prof. dr hab. n. med. Ryszardy Chazan. 27.06.2016

Działalność organizacyjna

1. Jestem członkiem Zarządu Głównego Stowarzyszenia Zdrowe Płuca, w którym od 2007 r pełnię funkcję Sekretarza Stowarzyszenia

Inna działalność

1. Jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego
2. Jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc
3. Jestem członkiem European Respiratory Society
4. Jestem członkiem Komisji Lekarskiej przy Rzeczniku Praw Pacjenta

Sumaryczny Impact Factor wszystkich publikacji wynosi: 24,426 pkt

Sumaryczna punktacja MNiSW wszystkich publikacji : 602 pkt

	PRZED DOKTORATEM		PO DOKTORACIE	
	IF	MNiSW	IF	MNiSW
Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe		6	20,536	417
Opisy przypadków		-	0	29
Prace poglądowe		6	3,890	144
RAZEM		12	24,426	590

