

lek. Olga Truba

Streszczenie w języku polskim

Ocena roli badań obrazowych klatki piersiowej w diagnostyce przewlekłego kaszlu u osób dorosłych.

Przewlekły kaszel (PK), trwający ponad 8 tygodni, stanowi częsty problem, z powodu którego pacjenci poszukują pomocy lekarskiej. Dotyczy zarówno dzieci jak i dorosłych, ale zarówno przyczyny jak i postępowanie diagnostyczno-lecznicze u dzieci i dorosłych jest odmienne. Według danych epidemiologicznych PK dotyczy około 4-10% dorosłych na świecie. Najczęstszą przyczyną PK jest palenie papierosów i związane z nim przewlekłe zapalenie oskrzeli oraz przewlekłe choroby płuc (przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), przewlekłe infekcje, rozstrzenie oskrzeli, choroby śródmiąższowe płuc, nowotwory płuc). Kaszel może być również działaniem niepożądanym stosowanej terapii inhibitorami konwertazy angiotensyny (*ang. angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEi*). U pacjentów niepalących papierosów oraz nieprzyjmujących ACEi, u których radiogram klatki piersiowej (RTG klp) jest prawidłowy, do najczęstszych przyczyn PK należą astma, choroba refluksowa przełyku (*ang. gastroesophageal reflux disease, GERD*) oraz zespół kaszlu związanego z chorobami górnych dróg oddechowych (*ang. upper airway cough syndrome, UACS*).

Odruch kaszlowy powstaje w mechanizmie pobudzenia receptorów zakończeń nerwu błędnego znajdujących się w błonie śluzowej dolnych i górnych dróg oddechowych, a także przełyku, przewodzie słuchowym zewnętrznym czy osierdziu. Często u pacjentów z PK dochodzi do nadwrażliwości odruchu kaszlowego, czyli powstawania kaszlu w odpowiedzi na niewielki bodziec, który u zdrowego człowieka nie wywołuje kaszlu. Nadwrażliwość odruchu kaszlu jest odpowiedzialna za występowanie kaszlu pomimo braku jego przyczyn lub utrzymywanie się PK mimo ich leczenia. Wówczas mamy do czynienia odpowiednio z PK o nieustalonej etiologii (*ang. unexplained chronic cough, UCC*) oraz PK opornym na leczenie (*ang. refractory chronic cough, RCC*).

Diagnostyka PK u dorosłych rozpoczyna się od dokładnego badania podmiotowego i przedmiotowego chorego. W ramach wywiadów należy ocenić narażenie na substancje

prowołujące kaszel (palenie, leki, alergen, substancje drażniące w domu i w pracy), objawy współwystępujące (duszność, świsty, zgaga, cofanie się pokarmów, nudności, pochrząkiwanie, przewlekły katar, upośledzona drożność nosa, zaburzenia węchu, bóle głowy), charakter kaszlu oraz efekty wcześniejszych prób leczenia. Według aktualnych rekomendacji *European Respiratory Society* (ERS) podstawowe badania dodatkowe w diagnostyce PK to RTG kłp oraz spirometria. Kolejne badania uzależnione są od danych z wywiadów oraz badania przedmiotowego. Tomografia komputerowa klatki piersiowej (TK kłp) nie jest natomiast badaniem zalecanym rutynowo. Jako uzasadnienie takiego zalecenia autorzy Rekomendacji ERS zwracają uwagę na fakt, że dotychczas brak jest dokładnych danych pozwalających na powiązanie zmian wykrytych w TK kłp z rzeczywistymi przyczynami kaszlu oraz na zwiększone ryzyko powstawania nowotworów w wyniku narażenia na promieniowanie jonizujące związane z badaniem TK. Z drugiej strony TK kłp jest obecnie kluczowym badaniem obrazowym w diagnostyce wielu chorób układu oddechowego, w tym tych, których objawem może być PK.

Na rozprawę doktorską składają się 3 publikacje powiązane ze sobą tematycznie, których cele stanowiły:

1. Analiza przydatności diagnostycznej RTG kłp w odniesieniu do wyników TK kłp jako „złotego standardu” diagnostyki obrazowej chorób klatki piersiowej u dorosłych z PK.
2. Ocena wpływu wyników badań TK kłp na dalsze postępowanie u dorosłych z PK trudnym do leczenia.
3. Ustalenie grupy chorych, u której wykonanie TK kłp w toku diagnostyki przyczyn PK jest szczególnie przydatne.
4. Ocena wpływu obecności przepukliny rozworu przełykowego (*ang. hiatal hernia*, HH) wykazanej w TK kłp, na ciężkość, nasilenie i skuteczność leczenia PK związanego z refluksem żołądkowo-przełykowym (*gastroesophageal reflux*, GER).

Badania zostały przeprowadzone metodą retrospektywnej analizy danych klinicznych pacjentów przyjętych z powodu PK w latach 2010-2021, do Kliniki Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. U wszystkich chorych przeprowadzono diagnostykę przyczyn PK zgodnie z obowiązującymi aktualnie rekomendacjami ERS 2004 i 2020, *British Thoracic Society* (BTS) 2006 oraz *American College of Chest*

Physicians (ACCP) 2006 i 2018. Obrazy RTG i TK kłp były oceniane przez doświadczonych radiologów. Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (KB/101/2009 oraz KB/20/A2021) jako część projektu analizującego skuteczność leczenia PK. Wszyscy chorzy wyrazili pisemną zgodę na wykorzystanie ich danych do analizy.

W pierwszym badaniu, *Is a normal chest radiograph sufficient to exclude pulmonary abnormalities potentially associated with chronic cough?* (doi:0.5603/ARM.2018.0018), objęto analizą 59 chorych, niepalących papierosów, u których w toku diagnostyki przyczyn PK stwierdzono prawidłowy obraz klatki piersiowej w RTG oraz wykonano TK kłp. Ocena wyników TK kłp pozwoliła wyodrębnić dwie grupy pacjentów z 1) prawdziwie prawidłowym wynikiem RTG kłp oraz 2) fałszywie prawidłowym wynikiem RTG kłp, u których wykazano istotne nieprawidłowości w TK kłp. Obliczono wartość predycyjną wyniku negatywnego (*ang. negative predictive value*, NPV) jako stosunek liczby chorych z prawdziwie prawidłowym wynikiem RTG kłp do liczby wszystkich pacjentów z prawidłowym wynikiem RTG kłp oraz wykonaną TK kłp. U 21 chorych (21/59, 35,6 %) z prawidłowym wynikiem RTG kłp wykazano istotne nieprawidłowości w TK kłp. NPV dla RTG kłp w diagnostyce przyczyn PK wyniosło 64%, co stanowi relatywnie niską wartość. Dlatego na podstawie uzyskanych w tym badaniu wyników uznano, że RTG kłp wydaje się niewystarczającym badaniem do wykluczenia istotnych przyczyn PK.

Do drugiego badania, *Diagnostic yield of chest radiograph in management of adults with difficult-to-treat chronic cough—retrospective study*. (doi: 10.21037/jtd-22-111), włączono większą grupę chorych- 189 chorych, u których w toku diagnostyki przyczyn PK wykonano zarówno RTG kłp jak i TK kłp. Dokonano analizy statystycznej obliczając czułość, swoistość, wartość predycyjną wyniku ujemnego i dodatniego (NPV i *ang. positive predictive value*, PPV) oraz trafność diagnostyczną RTG kłp w oparciu o wyniki TK kłp traktowanej jako „złoty standard”. Ponadto oceniono wpływ wykazanych w TK kłp nieprawidłowych zmian, istotnych dla przyczyny kaszlu, na modyfikację dalszego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. W badanej grupie RTG kłp wykazał nieprawidłowości u 23 chorych (23/189, 12,2%), natomiast u 166 chorych (166/189, 87,8%) był prawidłowy. W TK kłp potwierdzono prawidłowy obraz RTG kłp u 141 chorych (141/166, 84,9%), natomiast u 25 (26/166, 15,1%) wykazano zmiany, które mogą stanowić przyczynę PK i u tych chorych zmodyfikowano dalsze postępowanie.

Wśród ujawnionych w TK klp zmian u 8 chorych stwierdzono HH, u 1 chorego pogrubienie ścian oskrzeli z towarzyszącymi zagęszczeniami miąższowymi, u 1 chorego deformację tchawicy i ścian oskrzeli, u 1 chorego mnogie guzki płuc (*ang. multiple pulmonary nodules*, MPN), u 1 chorego zagęszczenia typu mlecznej szyby, zagęszczenia typu pączkującego drzewa u 5 chorych, w tym u 1 chorego współistniejące z rozstrzeniami oskrzeli, u 1 chorego MPN z towarzyszącymi zagęszczeniami miąższowymi oraz powiększeniem węzłów chłonnych śródpiersia, rozstrzenie oskrzeli u 2 chorych, zagęszczenia siateczkowe z towarzyszącym obrazem plastra miodu oraz pociąganiem oskrzeli u 1 chorego, guzek >10 mm średnicy o spikularnych granicach u 1 chorego oraz uszkodzenie przepony z wtórną przepukliną u 1 chorej. Czułość, swoistość PPV, NPV i trafność diagnostyczna wynosiły odpowiednio: 24,2%, 90,4%, 34,8%, 84,9% i 78,8%. Na podstawie powyższych wyników wnioskowano, że RTG klp wykazuje ograniczoną przydatność diagnostyczną w PK, a TK klp może dostarczyć dodatkowych ważnych danych, które mogą wpływać na dalsze postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne u chorych z PK.

Trzecie badanie, *Does hiatal hernia impact gastroesophageal reflux-related chronic cough?* doi: 10.1183/23120541.00669-2022, dotyczyło 45 pacjentów z PK i GER, u których w wykonanej TK klp oceniono obecność HH i jej wpływ na nasilenie i skuteczność leczenia PK. HH wykazano u 26,6% pacjentów z PK i GER (12/45). Nie wykazano różnic pomiędzy chorymi z i bez HH pod względem cech klinicznych, czasu trwania oraz nasilenia kaszlu mierzonych odpowiednio za pomocą wizualnej skali analogowej (*ang. visual analogue scale*, VAS), a także jakości życia związanej z kaszlem mierzonej wg *Leicester Cough Questionnaire* (LCQ). Ujawniono umiarkowaną pozytywną korelację pomiędzy największym strzałkowym wymiarem worka przepuklinowego a nasileniem kaszlu ($\rho=0,692$, $p=0,013$) oraz czasem trwania kaszlu ($\rho=0,720$, $p=0,008$). Ponadto skuteczność terapii przeciwrefluksowej (mierzona wzrostem LCQ) była wyższa u chorych, u których nie stwierdzono obecności HH. Wykazano silną negatywną korelację pomiędzy największym wymiarem wrót przepukliny a wzrostem LCQ ($\rho= -0,764$, $p=0,004$), co wskazuje, że wielkość wrót przepukliny może wpływać na brak skuteczności leczenia PK w tej grupie. Podsumowując wyniki zasugerowano, że obecność HH wykazanej w TK klp może być związana z większym nasileniem oraz dłuższym czasem trwania PK oraz gorszą odpowiedzią na leczenie przeciwrefluksowe u pacjentów z PK i GER.