

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie
nauki medyczne lekarza medycyny Aleksandry Rybka-Frączek pt.: „Ocena
nadreaktywności oskrzeli, wrażliwości odruchu kaszlowego i roli biomarkerów w
diagnostyce i leczeniu przewlekłego kaszlu u dorosłych”**

Kaszel jest jednym z najczęstszych objawów spotykanych w praktyce lekarskiej. Stanowi naturalny odruch obronny organizmu. Jest sygnałem nieswoistym, wywoływanym przez różne czynniki, dlatego może sprawiać znaczne trudności zarówno diagnostyczne, jak i lecznicze. W szczególności przewlekły kaszel powoduje istotny dyskomfort oraz dolegliwości nie tylko ze strony układu oddechowego, ale również ze strony innych narządów wpływając znacząco na obniżenie jakości życia. W wielu sytuacjach klinicznych etiologia przewlekłego kaszlu jest złożona, dlatego w codziennej praktyce trudno wykryć jego jednoznaczną przyczynę. Diagnostyka uporczywego kaszlu wymaga interdyscyplinarnego działania i współpracy klinicystów różnych specjalności.

Przedstawiona do recenzji praca pt.: "Ocena nadreaktywności oskrzeli, wrażliwości odruchu kaszlowego i roli biomarkerów w diagnostyce i leczeniu przewlekłego kaszlu u dorosłych" wpisuje się dobrze w nurt w współczesnych poszukiwań nad diagnostyką i leczeniem przewlekłego kaszlu.

Formalna ocena rozprawy

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lekarki Aleksandry Rybka-Frączek "Ocena nadreaktywności oskrzeli, wrażliwości odruchu kaszlowego i roli biomarkerów w diagnostyce i leczeniu przewlekłego kaszlu u dorosłych" jest cyklem 3 prac opublikowanych na łamach pism: ERJ Open Research, Respiratory Research oraz Journal of

Inflammation Research, gdzie łączny skumulowany współczynnik IF zgłoszonych prac do rozprawy doktorskiej wynosi 12,553, a punktacja KBN 280. We wszystkich pracach doktorantka jest pierwszym autorem. Pierwsza i trzecia praca ma wysoki wskaźnik oddziaływania IF odpowiednio ponad 6,9 i 5,6 natomiast druga nie ma punktacji IF. Całość stanowi jeden uzupełniający się cykl powiązany tematycznie. Wszystkie zebrane w cyklu prace są nader aktualne. Opublikowane zostały w latach 2021-2022, a Doktorantka jest w nich pierwszym autorem. We wszystkich pracach autorka ma wiodący, ponad 50% wkład merytoryczny w stworzenie i opublikowanie publikacji.

Recenzowana dysertacja składa się z stosunkowo krótkiego wprowadzenia, sformułowanych celów badawczych, opisu materiału i metod, kopii 3 publikacji, omówienia, wniosków, streszczenia zarówno w języku polskim jak i angielskim, wykazu stosowanych skrótów oraz wykazu piśmiennictwa. Manuskrypt liczy łącznie 109 stron z których 27 stron stanowią wchodzące w skład rozprawy artykuły naukowe, co stanowi objętość adekwatną do przedstawienia omawianych w rozprawie zagadnień. Całość jest wsparta przez merytoryczne uzasadnienie i poparta 133 aktualnymi pozycjami piśmiennictwa.

We wstępie doktorantka porusza wszechstronnie problem epidemiologii, diagnostyki i leczenia przewlekłego kaszlu. Warto byłoby wymienić inne przyczyny przewlekłego kaszlu, o których doktorantka nie wspomina. Do przyczyn tych należą rzadziej występujące ale jednak mające wpływ na komfort życia i sprawiające problemy diagnostyczne np. niedoczynność tarczycy, wrodzona polineuropatia czuciowa, zaburzenia rytmu serca (głównie przedwczesne skurcze komorowe), przerost migdałka gardłowego, woskowina zatykająca przewody słuchowe. Wreszcie należałoby wymienić specyficzny rodzaj kaszlu jakim jest kaszel psychogeny. Warto byłoby jeszcze omówić inne powikłania kaszlu tym bardziej, że Doktorantka stwierdza, że kaszel przewlekły szczególnie często występuje w populacji 50-70 roku życia. W tej grupie często pojawia się osteoporoza, a kaszel może prowadzić nie tylko do uszkodzenia mięszu płucnego, ale również do kaszlowego złamania żeber.

W podrozdziale „Metody oceny nasilenia kaszlu” Doktorantka opisuje szczegółowo znaczenie wizualnej skali analogowej (visual analogue scale, VAS) i dzienniczek nasilenia kaszlu w ocenie nasilenia kaszlu, jednakże szerzej nie wspomina o tej drugiej metodzie.

W śród przyczyn przewlekłego kaszlu zostały wymienione trzy najczęstsze, co jest zgodne z tematyką badawczą i opublikowanymi wynikami badań.

Z powinności recenzent wspomina, że FEV₁ jest definiowana jako „natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa...”, a nie jak najpewniej przez pomyłkę napisano „nasilona”.

Podjęta tematyka badawcza dotyczy niezmiernie ciekawego tematu tj. oceny nadreaktywności oskrzeli, odruchu kaszlowego i roli biomarkerów w diagnostyce i leczeniu przewlekłego kaszlu u dorosłych. Doktorantka szczególny nacisk kładzie na aspekty kaszlu związanego wariantem kaszlowym astmy. Temat ten jest niezwykle aktualny i godny zauważenia tym więcej, że dysertacja jest oparta o trzy publikacje z 2021 roku w renomowanych czasopismach. Cel główny i cele szczegółowe są ujęte trafnie.

Moją wątpliwość budzi sformułowanie 2 celu szczegółowego „ analiza wartości eozynofilii we krwi.....”. Sformułowanie to jest nieprecyzyjne, poprawniej byłoby napisać „liczba eozynofilii” lub „eozynofilia krwi obwodowej”.

Protokoły badań zostały zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, a wszyscy pacjenci podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu.

Merytoryczna ocena rozprawy

Cykl rozpoczyna publikacja “Blood eosinophils as a predictor of treatment response in adults with difficult-to-treat chronic cough”. Praca ta obejmuje dużą populację badawczą, z grupy 250 pacjentów diagnozowanych z powodu przewlekłego kaszlu, uwzględniono n = 142 w analizie końcowej. Głównym celem badawczym była analiza wartości predykcyjnej eozynofilii krwi obwodowej w odpowiedzi na leczenie u pacjentów z różnymi przyczynami przewlekłego kaszlu (CVA, non-asthmatic eosinophilic bronchitis NAEB). Zwiększona liczba eozynofilii we krwi obwodowej (≥ 300 komórek/ μ l) została stwierdzona zaledwie u 12,7% pacjentów. Wykazano słabą dodatnią korelację między redukcją nasilenia kaszlu a liczbą eozynofilów ($r = 0,28$, $P < 0,001$). Pole pod krzywą ROC (ang. receiver operating characteristics) dla wszystkich pacjentów z przewlekłym kaszlem wyniosło 0,62 (95% CI 0,51-0,72) z optymalnym punktem odcięcia dla liczby eozynofilów w predykcji odpowiedzi na leczenie określonym na 237 komórek/ μ l, natomiast dla

pacjentów z przewlekłym kaszlem z powodu astmy lub NAEB 0,68 (95% CI 0,55–0,81) z punktem odcięcia 150 komórek/ μ l. Doktorantka zauważa, że liczba eozynofili nie zmniejsza się znacząco w odpowiedzi na zastosowane leczenie zgodnie z wytycznymi Global Initiative for Asthma (GINA) w redukcji kaszlu.

W badaniu dominowały kobiety (72,5%), a zatem czy zwiększenie w grupie badanej liczby mężczyzn może wpłynąć na efekty leczenia i redukcję kaszlu ?

W drugim niezmiernie ważnym badaniu *Does bronchial hyperresponsiveness predict a diagnosis of cough variant asthma in adults with chronic cough: a cohort study* Doktorantka analizowała skuteczności leczenia pacjentów z nadreaktywnością oskrzeli, którzy zostali poddani stopniowo intensyfikowanemu leczeniu przeciwastmatycznemu. Badaczka wykazała wysoką dodatnią wartość predykcyjną nadreaktywności oskrzeli (BHR) sięgającą ponad 87%, „co wskazuje na możliwość jej zastosowania jako czynnika predykcyjnego CVA wśród niepalących dorosłych pacjentów z przewlekłym kaszlem”. Wyniki badania upoważniają do wyciągnięcia następujących wniosków „słaba odpowiedź na leczenie pacjentów z BHR była związana z niskim progiem prowokacji dla kapsaicyny oraz obecnością objawów podmiotowych refluksu żołądkowo-przełykowego”. Wnioski te są ciekawe z praktycznego punktu widzenia i możliwości odniesienia ich do praktyki klinicznej.

W trzeciej pracy włączonej do rozprawy doktorskiej lek. med. Aleksandra Rybka-Frączek analizowała wartość indukowanej plwociny u osób z nadreaktywnością oskrzeli i współistniejącym przewlekłym kaszlem. Skład plwociny indukowanej warunkował podział na cztery fenotypy zapalne w drogach oddechowych. Ważnym stwierdzeniem płynącym z tej pracy jest fakt, że wysoki odsetek neutrofilów w plwocinie indukowanej „może przewidywać niesatysfakcjonującą odpowiedź na leczenie przeciwastmatyczne wśród pacjentów z przewlekłym kaszlem i nadreaktywnością oskrzeli oraz dalej, że „fenotyp komórkowy CVA nie determinuje skuteczności leczenia CVA.

We wszystkich badaniach Doktorantka zastosowała do oceny nasilenia kaszlu wizualną skalę analogową (VAS visual analogue scale), z tym, że w pierwszej publikacji ustalono punkt odcięcia na 30mm, a w drugiej i trzeciej na 20mm. Czy tak dobrane punkty odcięcia mogły mieć przełożenie na uzyskane wyniki ?

Końcowe wnioski uzyskane z przeprowadzonych badań odpowiadają precyzyjnie na ustalone cele badania zarówno główny jaki i szczegółowe.

Uważam, że prace zaprezentowane przez lekarkę Aleksandra Rybka-Frączek, które wchodzi w skład rozprawy doktorskiej stanowią istotny wkład w rozwój wiedzy na temat badania przewlekłego kaszlu u osób dorosłych.

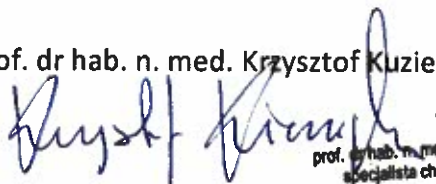
Cykl trzech prac składający się na pracę doktorską został opublikowany w znaczących czasopismach naukowych, posiada wysoki łączny wskaźnik oddziaływania IF wynoszący 12,553 oraz odznacza się wysokim merytorycznym charakterem dotyczącym ważkiego tematu jakim jest diagnostyka i leczenie przewlekłego kaszlu. W związku z tym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM o wyróżnienie ww. Doktoratu.

Stwierdzam zatem we wniosku końcowym, że rozprawa doktorska lekarki Aleksandry Rybka-Frączek pt.: „Ocena nadreaktywności oskrzeli, wrażliwości odruchu kaszlowego i roli biomarkerów w diagnostyce i leczeniu przewlekłego kaszlu u dorosłych” spełnia warunki 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.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.)”.

Zatem zwracam się z wnioskiem do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Gdański Uniwersytet Medyczny
Klinika Alergologii
Katedra Pneumonologii i Alergologii
80-214 Gdańsk, ul. Smoluchowskiego 17
tel. 58 584 43 00 fax 58 584 43 10

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kuziemska



prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kuziemska
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista chorób płuc
Nr ZUS 1620828