

**Katedra i Klinika
Chorób Płuc i Gruźlicy**

41-800, Zabrze,
ul. Ks. Koziółka 1
www.sum.edu.pl

KIEROWNIK

prof. dr hab.n.med.
Dariusz Ziora
tel.: (+48 32) 373 22 17

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 373 22 35

fax: (+48 32) 373 22 40
ftpulmza@sum.edu.pl

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

Przewlekły kaszel jest objawem występującym u 4-10% osób dorosłych. Ten objaw stanowi jeden z najczęstszych powodów konsultacji chorych przez specjalistów chorób płuc. Do najczęstszych przyczyn przewlekłego kaszlu u osób niepalących z prawidłowym radiogramem klatki piersiowej a zgłaszających się do lekarza z tego powodu należą: syndrom kaszlu w przebiegu schorzeń górnych dróg oddechowych (UACS), choroba refluksowa przełyku (GERD) oraz astma, w tym kaszlowy wariant astmy (cough variant asthma, CVA). Nie należy zapominać także o nieastmatycznym eozynofilowym zapaleniu oskrzeli (non-asthmatic eosinophilic bronchitis, NAEB) oraz w dobie pandemii Sars-Cov2 o kaszlu po covidowym zapaleniu płuc.

Kaszel przewlekły jest nie tylko przyczyną upośledzenia jakości życia, izolacji społecznej ale także powikłań takich jak np.: nietrzymanie moczu, zaburzenia rytmu serca, omdlenia a nawet złamania żeber lub odma opłucnowa.

Pomimo różnych metod terapeutycznych, często redukcja nasilenia kaszlu jest niepełna a nawet nieskuteczna aż u 46% pacjentów. Ograniczona skuteczność leczenia skłania do poszukiwania nowych algorytmów diagnostycznych jak i terapeutycznych. Jest to m.in. uzasadnione faktem, iż pomimo różnic w patomechanizmach chorób stanowiących podłoże przewlekłego kaszlu, ich wspólna ścieżka prowadzi do stymulacji odruchu kaszlu, powodując nasilenie objawu. Dotychczas niewiele badań dotyczyło związku między nasileniem odruchu kaszlowego a efektywnością leczenia pacjentów z CVA. Brakuje również zgodności dotyczącej definicji CVA. Jedną z właściwości astmy oraz nieodłączną cechą CVA jest nadreaktywność oskrzeli (bronchial hyperresponsiveness, BHR).

BHR nie jest jednak swoistą cechą astmy, lecz może być obecna również w innych jednostkach chorobowych powodujących przewlekły kaszel, takich jak GERD lub przewlekły nieżyt nosa czy zapalenie eozynofilowe oskrzeli. Niewiele dotychczas prowadzonych badań poświęcono ocenie fenotypów komórkowych w CVA oraz ich wpływu na skuteczność leczenia.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa składa się z trzech tematycznie związanych z sobą anglojęzycznych artykułów, w których lekarz Aleksandra Rybka-Frączek jest pierwszym autorem. Co godne podkreślenia sumaryczny IF tych 3 doniesień naukowych wynosi aż 12,55 punktów. Doktorantka poprzedziła artykuły oryginalne podrozdziałami w języku polskim w których omawia etiologię i częstość występowania kaszlu przewlekłego, patogenezę, sposoby diagnostyki i leczenia. Te merytorycznie ważne podrozdziały, świadczą o dużej i usystematyzowanej wiedzy doktorantki, jej samodzielności i są świetnym wprowadzeniem w sam temat rozprawy.

Głównym celem prac oryginalnych była ocena czynników predykcyjnych w rozpoznawaniu kaszlu przewlekłego i/lub odpowiedzi na leczenie u dorosłych chorych z przewlekłym kaszlem. Wyróżniono w tych pracach następujące cele szczegółowe: (1) analiza wartości predykcyjnej zwiększonej zawartości eozynofili w krwi obwodowej a odpowiedzi na leczenie u pacjentów z różnymi przyczynami przewlekłego kaszlu; (2) ocena przydatności stwierdzonej BHR w rozpoznawaniu i leczeniu CVA; (3) ocena czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie u dorosłych pacjentów z przewlekłym kaszlem i BHR; (4) analiza fenotypów komórkowych w CVA; (5) analiza nasilenia odruchu kaszlu u pacjentów z CVA.

Cykl publikacji zawiera wyniki prospektywnych badań jednośrodkowych, w których uczestniczyli w latach 2016-2020 niepalący pacjenci Kliniki Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego skierowani do diagnostyki i leczenia przewlekłego kaszlu. Postępowanie diagnostyczne obejmowało badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz badania dodatkowe, w tym m.in. podstawowe badania laboratoryjne, spirometrię, stężenie tlenu azotu w wydychanym powietrzu, próbę prowokacyjną oskrzeli z metacholiną, badanie składu komórkowego płwociny indukowanej, punktowe testy skórne, badania obrazowe, konsultację otolaryngologiczną oraz 24-godzinną impedancję z pH-metrią przełyku. Protokoły badań zostały zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (KB/101/2009, KB/222/2016) i wszyscy pacjenci podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu.

Artykuł „Blood eosinophils as a predictor of treatment response in adults with difficult-to-treat chronic cough” (ERJ Open Res 2021 doi: 10.1183/23120541.00432-2021) przedstawia ocenę roli eozynofilów krwi obwodowej jako czynnika związanego z odpowiedzią terapeutyczną u 142 niepalących chorych z trudnym do leczenia przewlekłym kaszlem. Pacjenci zostali poddani diagnostyce, a następnie leczeniu przyczynowemu zgodnie z aktualnymi rekomendacjami. Dobry efekt kliniczny został zdefiniowany jako zmniejszenie nasilenia kaszlu o co najmniej 30 mm w 100-mm wizualnej skali analogowej oraz poprawie jakości życia o min. 1,3 punktu w kwestionariuszu przewlekłego kaszlu Leicester. Podwyższona liczba eozynofilów we krwi obwodowej, określona jako ≥ 300 komórek/ μl , została stwierdzona u 12,7% chorych. 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/ μl , natomiast dla pacjentów z przewlekłym kaszlem z powodu astmy lub NAEB 0,68 (95% CI 0,55–0,81) z punktem odcięcia 150 komórek/ μl . Podsumowując, badanie dowodzi, że liczba eozynofilów we krwi obwodowej jest słabym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi klinicznej na leczenie pacjentów z przewlekłym kaszlem trudnym do leczenia, nawet wśród pacjentów z przewlekłym kaszlem z powodu astmy lub NAEB.

Do drugiego badania „Does bronchial hyperresponsiveness predict a diagnosis of cough variant asthma in adults with chronic cough: a cohort study (Respiratory Research 2021 doi: 10.1186/s12931-021-01845-2) włączono 49 chorych z BHR i przewlekłym kaszlem. Pacjenci zostali poddani stopniowo intensyfikowanemu leczeniu przeciwastmatycznemu, składającemu się z trzech kolejnych etapów: wziewny glikokortykosteroid (inhaled corticosteroid, ICS) + długo-działający β 2-mimetyk (long-acting β 2-mimetic, LABA) w pierwszym etapie, dodanie montelukastu w drugim oraz dołączenie prednizonu przez 10 dni w ostatnim etapie leczenia. Skuteczność leczenia została zdefiniowana jako co najmniej 20-mm zmniejszenie nasilenia kaszlu w 100-mm wizualnej skali analogowej oraz co najmniej 1,3-punktowa poprawa jakości życia w kwestionariuszu Leicester stwierdzone po jednym z kroków leczenia. CVA został rozpoznany u pacjentów, którzy spełnili kryterium poprawy. Ponieważ 43/49 pacjentów z przewlekłym kaszlem i BHR odpowiedziało na leczenie przeciwastmatyczne, pozytywna wartość predykcyjna BHR w ustaleniu rozpoznania CVA wyniosła 87,8%. Spośród pacjentów, którzy zgłosili poprawę po zastosowanym leczeniu, większość odpowiedziała na

połączenia ICS + LABA (72,1%), a zaledwie 4,6% wymagało włączenia prednizonu. Nie zidentyfikowano parametrów klinicznych, które odpowiadałyby za odpowiedź po poszczególnych krokach leczenia. Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na zastosowane leczenie charakteryzowali się niższym progami (C2) w próbie prowokacji z kapsaicyną, zarówno przed jak i po leczeniu, częściej zgłaszali podmiotowe objawy refluksu żołądkowo-przełykowego oraz wykazali wyższy odsetek neutrofilów w plwocinie indukowanej. Podsumowując wykazanie BHR wskazuje na możliwość jej zastosowania jako czynnika predykcyjnego CVA wśród niepalących dorosłych pacjentów z przewlekłym kaszlem. Słaba odpowiedź na leczenie pacjentów z BHR była związana z niskim progami prowokacji dla kapsaicyny oraz obecnością objawów podmiotowych refluksu żołądkowo-przełykowego.

Trzecie badanie " Inflammatory phenotypes of cough variant asthma as response predictors to anti-asthmatic therapy" (Journal of Inflammation Research doi: 10.2147/JIR.S343411) zawiera analizę 45 chorych z BHR i przewlekłym kaszlem, u których badano plwocinę indukowaną. Na podstawie składu komórkowego plwociny wyróżniono główne fenotypy zapalne: eozynofilowy, neutrofilowy, mieszany i ubogokomórkowy. Ponieważ astma eozynofilowa odpowiada lepiej na ICS, celem tego badania była ocena związku między fenotypami zapalnymi CVA i odpowiedzią na leczenie przeciwastmatyczne. Astma eozynofilowa została stwierdzona u 32,5% pacjentów, neutrofilowa u 15,0% i ubogokomórkowa u 52,5%. Grupy te charakteryzowały się podobną odpowiedzią na leczenie. Jednakże, zmniejszenie nasilenia kaszlu korelowało ujemnie z odsetkiem neutrofilów w plwocinie ($r = -0,44$, $P = 0,003$). Na podstawie krzywej ROC wyznaczono punkt odcięcia dla predykcji poprawy, wykazując, że odsetek neutrofilów w plwocinie wyższy niż 46% może być uważany za czynnik predykcyjny słabej odpowiedzi na leczenie przeciwastmatyczne. Konkludując chociaż wśród pacjentów z CVA wykazano przewagę fenotypu ubogokomórkowego, odpowiedź na leczenie przeciwastmatyczne nie była związana z typem zapalenia. Jednak wysoki odsetek neutrofilów w plwocinie indukowanej może wskazywać na niesatysfakcjonującą odpowiedź na leczenie przeciwastmatyczne wśród pacjentów z przewlekłym kaszlem i BHR.

Doktorantka sformułowała 6 wniosków wynikających z opublikowanych prac.

1. Przeprowadzone badania pozwoliły na identyfikację wybranych czynników predykcyjnych przydatnych zarówno w diagnostyce jak i leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym kaszlem.

2. Liczba eozynofiliów we krwi obwodowej ma niską użyteczność w predykcji odpowiedzi na leczenie zarówno u wszystkich dorosłych pacjentów z przewlekłym kaszlem trudnym do leczenia jak i w grupie chorych z astmą lub NAEB.

3. Wysoka dodatnia wartość predykcyjna BHR dowodzi możliwości jej zastosowania w rozpoznawaniu CVA wśród dorosłych pacjentów z przewlekłym kaszlem, natomiast stopień poprawy po leczeniu nie zależy od nasilenia BHR.

4. Zidentyfikowano kilka czynników niepowodzenia leczenia (obecność objawów GER, niski próg wrażliwości odruchu kaszlu i neutrofilia płwociny) u pacjentów z BHR i przewlekłym kaszlem

5. Fenotyp komórkowy CVA nie determinuje skuteczności leczenia CVA. Przewaga fenotypu ubogoleukocytarnego w CVA wskazuje na T2-niezależne podłoże choroby, sugerując jej inny patomechanizm.

6. Nasilenie odruchu kaszlu u pacjentów z CVA nie zależy od rodzaju zapalenia w drogach oddechowych.

Za najważniejsze uznaję bardzo skonkretyzowane wnioski 2,3 i 5.

Jako recenzent tej rozprawy doktorskiej muszę podkreślić, że mam niezwykle ułatwione zadanie. Prace oryginalne składające się na rozprawę, w których doktorantka była pierwszym autorem, zamieszczone zostały w renomowanych periodykach. Zatem już przed drukiem były szczegółowo recenzowane przez kilku ekspertów i poprawiane wg zamieszczonych przez nich i przez redaktorów czasopism wskazówek i uwag.

Prace oryginalne oceniam bardzo wysoko, zarówno pod względem metodologicznym tj. doboru grup i właściwego zaplanowania szerokiego wachlarza badań dodatkowych jak i ważkości poczynionych obserwacji oraz syntetycznych konkluzji. Te oryginalne doniesienia są rzeczywiście bardzo aktualne, nowatorskie i wynikają z nich ważne klinicznie wnioski. Szata graficzna i sposób prezentacji wyników są wzorcowe bo to przecież renomowane czasopisma. Podkreślenia wymaga fakt, że wg oświadczeń innych współautorów tych prac udział lekarz Aleksandry Rybki-Frączek w tworzeniu publikacji był zasadniczy i wynosił co najmniej 50%. Świadczy to o samodzielności i pracowitości doktorantki oraz o bardzo dobrym przygotowaniu naukowym.

Rozprawa doktorska 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.)

Zwracam się zatem do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Aleksandry
Rybki-Frączek do dalszych etapów związanych z nadaniem stopnia doktora
nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Jednocześnie doceniając aktualność
prezentowanych zagadnień, nowatorstwo badań oraz zasadniczy wkład
doktorantki w tworzeniu oryginalnych doniesień składających się na
rozprawę doktorską zwracam się z wnioskiem o wyróżnienie tej dysertacji.

Prof. dr hab. n. med, Dariusz Zióra

KIEROWNIK KATEDRY KLINIKI
Chorób Płuc i Gruźlicy SUM
prof. dr hab. n. med. Dariusz Zióra