



II Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy

ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok

tel. 85 7409 522, fax 85 7409 501

e-mail: lung@umb.edu.pl

Białystok, dnia 03.12.2018

Prof. dr hab. med. Robert M. Mróz

Kierownik II Kliniki Chorób Płuc i Gruźlicy

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Tomasza Urbankowskiego

Pt. „Ocena wartości diagnostycznej różnych metod pomiaru oporu dróg oddechowych w diagnostyce nadreaktywności oskrzeli przy użyciu próby prowokacyjnej z metacholiną”

Promotor: dr hab. n. med. Tadeusz Przybyłowski

Astma i POChP to choroby obturacyjne stanowiące olbrzymi problem zdrowotny. Obie złożone i heterogenne. Złożone, bo na obraz choroby składa się niejednokrotnie wiele elementów wzajemnie na siebie wpływających, heterogenne, bo nie wszystkie te składowe występują u wszystkich pacjentów lub nie zawsze występują u tego samego pacjenta. Takie dynamiczne ujęcie złożoności i heterogenności obu chorób uzasadnia potrzebę podejścia do obu chorób zgodnie z zasadą medycyny precyzyjnej łamiącej tradycyjne podejście w oparciu o przynależność narządową objawów i zmian przedmiotowych, tzn. ścisłego przyporządkowania i korelacji objawów, zmian przedmiotowych,

fizjologicznych, anatomicznych i histologicznych zwanym paradygmatem Oslera. Dziś, w erze genomiki, coraz głośniejszymi mówimy o potrzebie rewizji dotychczasowego podejścia do chorób w oparciu o najnowsze dane genetyczne, molekularne i obrazowe łączące sygnalizację molekularną (ednotypy) z fenotypami choroby. Dlatego też w medycynie precyzyjnej coraz większy nacisk kładzie się na poszukiwanie tzw. *treatable traits* – tj. cech poddających się leczeniu, do których w przypadku obturacyjnych chorób płuc należą m. in: obturacja dróg oddechowych, skurcz mięśni gładkich oskrzeli, rozedma, eozynofilia płucna oraz przewlekłe zapalenie oskrzeli. Skurcz mięśni gładkich oskrzeli, będący przejawem nadreaktywności dróg oddechowych (BHR) to u dorosłych cecha częsta astmy oskrzelowej, rzadziej POChP i co zrozumiałe charakteryzująca również chorych ze współwystępowaniem astmy i POChP, do niedawna zwanym zespołem. Jak pisze Doktorant: *„W rozpoznawaniu i ocenie stopnia nasilenia nadreaktywności oskrzeli wykorzystuje się próby prowokacyjne – testy nadreaktywności oskrzeli.... U chorych z BHR podczas próby prowokacyjnej z wykorzystaniem czynnika powodującego skurcz oskrzeli stwierdza się zwiększoną wrażliwość dróg oddechowych na inhalowany czynnik, tzn. skurcz oskrzeli występuje po inhalacji mniejszej dawki czynnika w porównaniu z osobami zdrowymi.*

Stwierdzenie nadreaktywności oskrzeli, spełniając kryterium *treatable trait* bez względu na chorobę obturacyjną jakiej towarzyszy pozwala na podjęcie leczenia celowanego w tym przypadku np. zastosowania steroidów wziewnych (również w POChP), szczególnie przy współistnieniu eozynofilii obwodowej.

Problem podjęty przez lek. Tomasza Urbankowskiego jest zatem oryginalny i aktualny, dowodzi też dużych możliwości natury badawczej.

Praca została prawidłowo zaplanowana i zrealizowana.

Na rozprawę składają się streszczenia w języku polskim i angielskim, wstęp, założenia i cel pracy materiał i metody, wyniki, omówienie, wnioski, piśmiennictwo, opinie komisji bioetycznej.

We wstępie Autor uzasadnia celowość podjętych prac, szczegółowo omawia zjawisko nadreaktywności oskrzeli i zaburzenia przepływu przez drogi oddechowe. Następną częścią pracy jest rozdział poświęcony testowi nadreaktywności z metacholiną i metody jego ewaluacji. W dalszym ciągu przedstawia cel badań jakim było: porównanie różnych metod oceny odpowiedzi dróg oddechowych na metacholinę w teście nadreaktywności oskrzeli: standardowej oceny badaniem spirometrycznym oraz oceny za pomocą trzech metod pomiaru oporu dróg oddechowych: techniki wymuszonych oscylacji (FOT – *forced oscillation technique*), pletyzmografii oraz techniki okluzji.

Następnie Doktorant szczegółowo omawia grupę badaną, wymienia stosowane metody i przedstawia wyniki

Dyskusja, dowodzi dobrej znajomości tematu i więcej niż zadowalającej orientacji w aktualnym piśmiennictwie dotyczącym analizowanego przez Doktoranta tematu badawczego. Moje wątpliwości odnośnie kolejności wykonywanych pomiarów, jak również nieuwzględnienie nowych wytycznych ERS w pracy rozwiewa autor w części poświęconej jej ograniczeniom.

Przedstawione wnioski stanowią jasną odpowiedź na założone cele.

Doktorant stwierdził, że:

1. Podczas testu nadreaktywności oskrzeli z metacholiną występuje istotna zmiana FEV₁ oraz oporu dróg oddechowych zarówno u pacjentów, u których stwierdza się nadreaktywność oskrzeli, jak i u


osób, u których zgodnie z obowiązującymi zaleceniami należy rozpoznać prawidłową reaktywność oskrzeli ($PC_{20} > 16$ mg/dl). W grupie pacjentów z cechami nadreaktywności oskrzeli występuje istotnie większe obniżenie nie tylko FEV_1 , lecz także X_{FOT_10Hz} , X_{FOT_15Hz} i G_{aw} oraz istotnie większy wzrost wartości R_{FOT_10Hz} podczas MCT w odniesieniu do osób z $PC_{20} > 16$ mg/dl.

2. Spośród proponowanych w dotychczasowej literaturze wartości progowych, zadowalającą czułość i swoistość w rozpoznawaniu zaburzeń przepływu prowadzących do obniżenia $FEV_{1,0} \geq 20\%$ podczas MCT stwierdza się dla zwiększenia sR_{aw} o $\geq 45\%$ (odpowiednio 80,8% i 66,7%), zwiększenia R_{INT} o $\geq 35\%$ (odpowiednio 76,9% i 78,1%) oraz obniżenia sG_{aw} o $\geq 35\%$ (odpowiednio 76,9% i 75,3%).
3. W momencie wystąpienia objawów klinicznych sugerujących obturację oskrzeli podczas MCT obserwuje się istotne zwiększenie R_{FOT_5Hz} , R_{FOT_10Hz} , R_{FOT_15Hz} , R_{aw} , sR_{aw} i R_{INT} oraz obniżenie X_{FOT_15Hz} , G_{aw} i sG_{aw} , nie dochodzi natomiast do istotnego obniżenia FEV_1 .
4. Występowanie objawów ze strony układu oddechowego podczas MCT pomimo prawidłowego wyniku spirometrii oraz testu nadreaktywności oskrzeli i stwierdzenie towarzyszącej istotnej zmiany parametrów oporu dróg oddechowych sugerują, iż ocena reaktywności oskrzeli jedynie na podstawie zmian FEV_1 może być niewystarczająca.
5. W przypadku opracowania powszechnie akceptowalnych punktów odcięcia zmiany parametrów oporu dróg oddechowych, wykazanie nadmiernej reaktywności na metacholinę za pomocą wzrostu oporu dróg oddechowych, w kontekście całości obrazu klinicznego, mogłoby przemawiać za rozpoznaniem astmy i stanowić uzasadnienie zastosowania leczenia kontrolującego przebieg choroby.

Przedstawiona mi do oceny 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.2016 poz. 882 z późn.zm.).

Wnoszę do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Tomasza Urbankowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego i jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie pracy „*summa cum laude*” ze względu na nowatorski charakter tematyki przeprowadzonych badań i znakomity ich plan i zakres.

Prof. dr hab. med. Robert M. Mróz

KIEROWNIK
II Kliniki Chorób Płuc i Gruźlicy

prof. dr hab. n. med. Robert M. Mróz