

**Ilek. Aleksandra Rybka-Frączek**

**Ocena nadreaktywności oskrzeli, wrażliwości odruchu  
kaszlowego i roli biomarkerów w diagnostyce i leczeniu  
przewlekłego kaszlu u dorosłych**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Rafał Krenke

Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2022

### 3. Streszczenie w języku polskim

Przewlekły kaszel jest objawem występującym u 4-10% osób dorosłych i stanowiącym jeden z częstszych powodów konsultacji u lekarzy specjalistów chorób płuc. Do najczęstszych przyczyn przewlekłego kaszlu u niepalących pacjentów z prawidłowym radiogramem klatki piersiowej należą astma, w tym kaszlowy wariant astmy (*cough variant asthma*, CVA), nieastmatyczne eozynofilowe zapalenie oskrzeli (*non-asthmatic eosinophilic bronchitis*, NAEB), przewlekły nieżyt nosa oraz przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok (które, przy współwystępowaniu przewlekłego kaszlu, stanowi schorzenie nazwane zespołem kaszlu związanym z górnymi drogami oddechowymi (*upper airway cough syndrome*, UACS)) i choroba refluksowa przełyku (*gastroesophageal reflux disease*, GERD).

Diagnostyka i leczenie przewlekłego kaszlu cechują się licznymi ograniczeniami. Pomimo różnych prób terapeutycznych, redukcja nasilenia kaszlu jest niepełna, i, zgodnie z dotychczasowymi wynikami badań, uznawana za nieskuteczną nawet wśród 46% pacjentów. Ograniczona skuteczność leczenia sprzyja poszukiwaniu nowych sposobów podejścia do diagnostyki i leczenia, w tym poszukiwaniu „*treatable traits*”. 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. Jednak niewiele wcześniejszych badań dotyczyło związku między wrażliwością odruchu kaszlu a skutecznością leczenia pacjentów z CVA.

W literaturze nie ma 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. Innym przykładem jest zapalenie eozynofilowe – istotne podłoże patogenetyczne u dużego odsetka pacjentów z astmą, jednak niebędące jej jedynym fenotypem. Dodatkowo, niewiele dotychczasowych badań zostało poświęconych ocenie fenotypów komórkowych CVA oraz ich wpływu na skuteczność leczenia.

Rozprawa składa się z trzech tematycznie związanych artykułów, których głównym celem była ocena czynników predykcyjnych dla rozpoznania lub odpowiedzi na leczenie u dorosłych pacjentów z przewlekłym kaszlem. Wyróżniono następujące

cele szczegółowe: (i) analiza wartości predykcyjnej eozynofilii krwi obwodowej w odpowiedzi na leczenie u pacjentów z różnymi przyczynami przewlekłego kaszlu; (ii) ocena wartości predykcyjnej BHR w rozpoznawaniu i leczeniu CVA; (iii) ocena czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie u dorosłych pacjentów z przewlekłym kaszlem i BHR; (iv) analiza fenotypów komórkowych CVA; (v) analiza wrażliwości odruchu kaszlu u pacjentów z CVA.

Cykl publikacji zawiera wyniki prospektywnych badań jednośrodkowych, do których włączono niepalących pacjentów skierowanych do Kliniki Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2016-2020 w celu diagnostyki i leczenia przewlekłego kaszlu. Stopniowane 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-godziną 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* (doi: 10.1183/23120541.00432-2021) przedstawia badanie roli eozynofilów krwi obwodowej jako czynnika związanego z odpowiedzią terapeutyczną u niepalących pacjentów z trudnym do leczenia przewlekłym kaszlem (n = 142). 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 poprawa jakości życia o min. 1,3 punktu w kwestionariuszu przewlekłego kaszlu Leicester. Podwyższona liczba eozynofilów we krwi obwodowej, określona jako  $\geq 300$  komórek/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ l.

Do drugiego badania *Does bronchial hyperresponsiveness predict a diagnosis of cough variant asthma in adults with chronic cough: a cohort study* (doi: 10.1186/s12931-021-01845-2) włączono pacjentów z BHR i przewlekłym kaszlem (n = 49). Pacjenci zostali poddani stopniowo intensyfikowanemu leczeniu przeciwastmatycznemu, składającemu się z trzech kolejnych kroków: wziewny glikokortykosteroid (*inhaled corticosteroid*, ICS) + długo-działający  $\beta_2$ -mimetyk (*long-acting  $\beta_2$ -mimetic*, LABA) w pierwszym kroku, dodanie montelukastu w drugim kroku oraz dołączenie prednizonu przez 10 dni w ostatnim kroku 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 progiem (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 płwocinie indukowanej.

Trzecie badanie *Inflammatory phenotypes of cough variant asthma as response predictors to anti-asthmatic therapy* (doi: 10.2147/JIR.S343411) zawierało analizę pacjentów z BHR i przewlekłym kaszlem, u których pobrano płwocinę indukowaną (n = 45). Na podstawie składu komórkowego płwociny pacjenci zostali podzieleni na 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 płwocinie ( $r = -0,44$ ,  $P = 0,003$ ). Na podstawie krzywej ROC wyznaczono punkt odcięcia dla predykcji poprawy, wykazując, że odsetek neutrofilów w płwocinie wyższy niż 46% może być uważany za czynnik predykcyjny słabej odpowiedzi na leczenie przeciwastmatyczne.

Podsumowując, pierwsze badanie dowodzi, że liczba eozynofiliów 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. Analiza zawarta w drugim artykule wykazała wysoką dodatnią wartość predykcyjną BHR, co 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 progiem prowokacji dla kapsaicyny oraz obecnością objawów podmiotowych refluksu żołądkowo-przełykowego. Chociaż wyniki trzeciego badania wykazały przewagę fenotypu ubogokomórkowego wśród pacjentów z CVA, odpowiedź na leczenie przeciwastmatyczne nie była związana z typem zapalenia. Jednak wysoki odsetek neutrofilów w płwocinie indukowanej może przewidywać niesatysfakcjonującą odpowiedź na leczenie przeciwastmatyczne wśród pacjentów z przewlekłym kaszlem i BHR.

Alexandre Pyblé-Frère

Rtrale