

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne Olgi Truby pt. „Ocena roli badań obrazowych klatki piersiowej w diagnostyce przewlekłego kaszlu u osób dorosłych”.

Przewlekły kaszel (PK) trwający powyżej 8 tygodni jest objawem występującym u 4-10% osób dorosłych. Ten objaw stanowi jeden z najczęstszych powodów konsultacji chorych przez specjalistów chorób płuc. PK jest kardynalnym objawem wielu chorób płuc i oskrzeli w tym: chorób śródmiąższowych płuc, POChP, rozstrzeni oskrzeli gruźlicy, mykobakterioz, grzybic płuc oraz nowotworów w obrębie klatki piersiowej a także przewlekłej niewydolności krążenia. 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 jest powodem wielu powikłań ze strony różnych narządów i układów np. nietrzymania moczu, omdleń, zaburzeń rytmu serca, złamań żeber, zmęczenia i bóli mięśni oddechowych czy zaburzeń snu.

Pomimo różnych metod diagnostycznych i terapeutycznych, często redukcja nasilenia kaszlu jest niepełna a nawet nieskuteczna aż u 40-46% 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 dochodzi do nadmiernie wyrażonego odruchu kaszlowego. Problem kaszlu przewlekłego jest istotnym wyzwaniem dla pulmonologów, jest także przedmiotem wielu badań oraz licznych rekomendacji i wytycznych modyfikowanych co lat kilka lub nawet częściej często nieco różniących się jednak szczegółowymi zaleceniami w zależności od regionu geograficznego, własnych doświadczeń zespołu ekspertów, wyboru oryginalnych publikacji, sposobu sformułowania zagadnień czy stawiania pytań.

Niezwykle istotnym problemem w ustalaniu przyczyn PK jest wybór odpowiednich badań diagnostycznych, w tym badań obrazowych klatki piersiowej, tak na etapie wstępnej diagnostyki w poradniach lekarzy rodzinnych, poradniach specjalistycznych czy też w oddziałach chorób płuc czy też w specjalistycznych klinicznych ośrodkach referencyjnych zajmujących się trudnymi diagnostycznie przypadkami w tym chorymi z opornym na leczenie kaszlem. Nadal istnieją odmienne opinie co do przydatności i konieczności wykonania tomografii komputerowej klatki piersiowej u chorych z prawidłowym obrazem RTG płuc. Dlatego też z dużym uznaniem przyjąłem temat rozprawy pani Olgi Truby uważając ten temat nie tylko za ciekawy i aktualny, ale też niezwykle istotny z praktycznego punktu widzenia zarówno lekarza rodzinnego, specjalisty pulmonologa jak i klinicysty z ośrodka referencyjnego.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa zawiera wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim oraz w języku angielskim, wstępu, rozdziału o stosowanej metodyce i materiale badawczym, rozdziału o założeniach i celu pracy oraz przede wszystkim kopie 3 oryginalnych doniesień składających się na rozprawę. Rozprawę kończy podsumowanie wyników i wnioski oraz kopie oryginalnych doniesień będących treścią rozprawy. Uzupełnienie stanowi Opinia Komisji Bioetycznej, oświadczenia współautorów publikacji na temat zasadniczego wkładu pracy doktorantki w publikacje oraz 118 pozycji piśmiennictwa, które jest aktualne i bardzo dobrze dobrane.

We wstępie doktorantka omawia szczegółowo m.in. mechanizm kaszlu, nadwrażliwość odruchu kaszlowego, algorytm diagnostyczny przewlekłego kaszlu, diagnostykę obrazową klatki piersiowej, metody oceny nasilenia kaszlu i przyczyny oraz powikłania przewlekłego kaszlu.

Właściwa rozprawa składa się z trzech tematycznie związanych artykułów publikowanych w języku angielskim w ważnych i cenionych periodykach naukowych:

1. „Is a normal chest radiograph sufficient to exclude pulmonary abnormalities potentially associated with chronic cough?” *Adv Respir Med*. 2018; 86: 113–120

Olga Truba¹, Aleksandra Rybka¹, Karolina Klimowicz², Elżbieta M. Grabczak¹, Małgorzata Żukowska¹, Marta Dąbrowska¹, Rafał Krenke¹

2. *J Thorac Dis* 2023;15(2):928-939

Diagnostic yield of chest radiograph in management of adults with difficult-to-treat chronic cough—retrospective study

Olga Truba¹, Marta Dąbrowska^{1*}, Elżbieta M. Grabczak¹, Katarzyna Białek-Grodz¹, Aleksandra Rybka-Frączek¹, Karolina Klimowicz², Małgorzata Żukowska¹, Rafał Krenke¹

- 3.

Cite this article as: Truba O, Żuchowska J, Grabczak EM, et al. Does hiatal hernia impact gastro oesophageal reflux-related chronic cough? *ERJ Open Res* 2023; 9: 00669-2022 [DOI: 10.1183/23120541.00669-2022].

Czterema zasadniczymi celami przytoczonych prac były:

1. Ocena przydatności diagnostycznej RTG kłp (w odniesieniu do wyników TK kłp jako „złego standardu” diagnostyki obrazowej chorób klatki piersiowej) u dorosłych z przewlekłym kaszlem (PK).

2. Ocena wpływu wyników badań TK klatki piersiowej na diagnostykę i leczenie chorych z trudnym do leczenia PK.

3. Ustalenie grupy chorych, u której wykonanie TK klatki piersiowej w toku diagnostyki przyczyn PK jest szczególnie przydatne.

4. Ocena wpływu obecności przepukliny rozworu przełykowego przepony (hiatal hernia-HH) wykazanej w TK klatki piersiowej, na ciężkość, nasilenie i skuteczność leczenia PK związanego z refluksem żołądkowo-przełykowym (GER -gastroesophageal reflux)

W publikacji nr 1 „Is a normal chest radiograph sufficient to exclude pulmonary abnormalities potentially associated with chronic cough?” analizą objęto 156 pacjentów (w wieku 18-



80), u których w toku diagnostyki stwierdzono prawidłowy obraz klatki piersiowej w RTG. Następnie wyselekcjonowano 59 pacjentów, u których po wykluczeniu najczęstszych przyczyn przewlekłego kaszlu tj. astmy, GERD oraz chorób górnych dróg oddechowych wykonano badanie TK kłp. Wśród tych chorych u 36% (21/59) stwierdzono w TK kłp obecność przynajmniej jednej zmiany będącej potencjalnie istotną przyczyną PK. Najczęściej uwidoczniło rozstrzenia oskrzeli (7/59 tj. u 11,9%), pogrubienie ściany oskrzeli (6/59 tj. u 10,2%) oraz limfadenopatię śródpiersia (5/59 tj. u 8,5%). W analizie porównawczej dwóch grup pacjentów: z prawdziwie prawidłowym RTG kłp oraz fałszywie prawidłowym RTG kłp wykazano, że w drugiej grupie czas trwania kaszlu był krótszy (84 vs 25 miesięcy, $p = 0,025$). Obie grupy chorych nie różniły się pomiędzy sobą w zakresie innych cech takich jak wiek, płeć, wywiady palenia papierosów. Negatywna wartość predykcyjna (NPV) badania RTG kłp w diagnostyce istotnych przyczyn PK wynosiła 64% (38/59).

W publikacji nr 2 pt. *„Diagnostic yield of chest radiograph in management of adults with difficult-to-treat chronic cough—retrospective study”* u 189 chorych diagnozowanych z powodu PK oceniono zarówno wyniki badania RTG klatki piersiowej jak i TK klatki piersiowej.

U 166 chorych stwierdzono prawidłowy wynik RTG kłp. U 141 pacjentów wynik ten znalazł potwierdzenie w TK (141/166, 84,9%). Jednakże u 25 (25/166, 15,1%) chorych z prawidłowym wynikiem RTG TK kłp wykazała zmiany, które mogły stanowić istotną przyczynę PK. Najczęstsze wykazane zmiany to: HH (8/25, 32,0%), zagęszczenia typu pączkującego drzewa (7/25, 28,0%), rozstrzenia oskrzeli (4/25, 16,0%), zagęszczenia miąższowe i zagęszczenia typu mlecznej szyby (3/25, 12,0%). U tych 25 chorych badanie TK umożliwiło modyfikację dalszego postępowania terapeutycznego, dzięki czemu u 9 pacjentów uzyskano istotne zmniejszenie nasilenia kaszlu (9/166, 5,4%). W grupie 23 chorych z nieprawidłowym wynikiem RTG tylko u 8 z nich (8/23, 34,8 %) TK kłp potwierdziła obecność istotnej patologii. Były to mnogie guzki płuc z zagęszczeniami typu matowej szyby i limfadenopatią śródpiersia ($n=1$), rozstrzenia oskrzeli z towarzyszącym pogrubieniem ścian oskrzeli i mucoïd impaction ($n=1$), limfadenopatia śródpiersia ($n=1$), rozstrzenia oskrzeli ($n=1$), guz płuca ($n=1$), zwężenie tchawicy spowodowane wołem tarczycy ($n=1$), torbiel celomatyczna ($n=1$) oraz poszerzenie pnia płucnego ($n=1$). U pozostałych 15 chorych z nieprawidłowym RTG kłp TK nie potwierdziła nieprawidłowości.

Czułość RTG kłp w diagnostyce istotnych przyczyn PK w odniesieniu do TK uznanej jako „złoty standard” wynosiła 24,2% (95% CI: 11,1–42,3), swoistość 90,4% (95% CI: 84,6–94,5), PPV 34,8% (95% CI: 19,8–53,6), NPV 84,9% (95% CI: 82,2–87,3) natomiast trafność diagnostyczna 78,8% (95% CI: 72,3–84,4). Wskaźnik wiarygodności wyniku dodatniego (ang. positive likelihood ratio) wynosił 2,52, natomiast ujemnego (ang. negative likelihood ratio) jako 0,84.

Analiza porównawcza grup pacjentów wykazała, że chorzy z fałszywie prawidłowym RTG kłp byli starsi niż chorzy z prawdziwie prawidłowym RTG (63 względem 56 lat, $p=0,030$). Analiza trafności diagnostycznej prawidłowego wyniku RTG kłp w zależności od wieku pacjentów mierzona jako pole pod wykresem krzywej ROC wyniosła 0,64 (95% CI: 0,51–0,76, $p=0,029$), a optymalny punkt odcięcia wyniósł 62 lata.

W badaniu nr 3 pt. *“Does hiatal hernia impact gastroesophageal reflux-related chronic cough?”* do analizy zakwalifikowano 45 pacjentów z rozpoznanym PK związanym z GER oraz

udokumentowaną skutecznością leczenia przeciwréfluksowego. W tej grupie chorych wykonane badanie TK klp u 12 pacjentów (26,6%) potwierdziło obecność przepukliny rozworu przełykowego (hiatus hernia=HH). Mediana czołowego i strzałkowego wymiaru rozworu przełykowego przepony wynosiła odpowiednio: 21,5 mm i 20,5 mm, a mediana czołowego i strzałkowego wymiaru worka przepukliny wynosiły odpowiednio: 27,5 mm i 29,0 mm, zaś mediana długości worka przepukliny wynosiła 29,5 mm. Porównując grupę pacjentów ze współistnieniem GER i HH z grupą pacjentów bez HH, nie wykazano różnic w zakresie cech klinicznych, nasilenia i czasu trwania, jakości życia związanej z kaszlem oraz skuteczności terapii przeciwréfluksowej. W obu grupach leczenie przeciwréfluksowe prowadziło do zmniejszenia nasilenia kaszlu, natomiast jedynie w grupie chorych bez HH zaobserwowano znaczącą statystycznie poprawę w jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza LCQ.

Wśród pacjentów z PK związanym z GER współistniejącym z HH stwierdzono pozytywną korelację między największym strzałkowym wymiarem worka przepuklinowego a nasileniem kaszlu ($p=0,692$, $p=0,0126$) oraz czasem trwania kaszlu ($p=0,720$, $p=0,008$). Ponadto stwierdzono negatywną korelację pomiędzy największym wymiarem wrót przepukliny a poprawą jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza LCQ po zastosowaniu leczenia przeciwréfluksowego ($p=-0,737$, $p=0,009$).

Oceniając w/w publikację stwierdzam, że jako recenzent mam niezwykle ułatwione zadanie, bowiem o wartości prac, prezentacji wyników oraz dyskusji wypowiedzieli się pozytywnie zarówno recenzenci jak i redaktorzy periodyków zamieszczających te artykuły. Osobiście nie znajduję żadnych krytycznych uwag co do formy jak i wartości merytorycznej przedstawianych publikacji. Co więcej bardzo wysoko te publikacje je oceniam.

Przeprowadzone przez doktorantkę badania umożliwiły ocenę przydatności RTG klp oraz TK klp, w diagnostyce przyczyn PK u osób dorosłych i pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków.

1. RTG klp wykazuje ograniczoną trafność diagnostyczną u dorosłych z PK, w związku z tym wydaje się, że jest to badanie niewystarczające do wykluczenia istotnych przyczyn PK u dorosłych.

2. Tomografia komputerowa klp może dostarczyć istotnych danych i wpłynąć na postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne u dorosłych z PK trudnym do leczenia.

3. Szczególną korzyść z dodatkowego wykonania TK klp mogą osiągnąć osoby powyżej 62 roku życia.

4. Ocena obecności i rozmiarów przepukliny rozworu przełykowego przepony w TK klp może być przydatna u pacjentów z PK związanym z GER, ponieważ może być związana z dłuższym i cięższym przebiegiem PK oraz gorszą odpowiedzią na leczenie przeciwréfluksowe u tych chorych.

Korzystając jednak z przywileju i obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę, doktorantka nie zamieściła osobnej dyskusji w języku polskim i pomimo zaznaczenia w rozprawie wzmianki o trudnościach w ustaleniu związku przyczynowego pomiędzy niektórymi patologicznymi zmianami w TK klp a kaszlem doktorantka nieco skrótowo potraktowała ten ważki

problem. Osobiście zastanawiam się jakież to praktyczne znaczenie ma stwierdzenie w badaniu TK klatki piersiowej powiększenia do 11-12mm pojedynczych węzłów śródpiersia lub wnęk, o ile nie będzie to manifestacja np. sarkoidozy, która może być przyczyną kaszlu przewlekłego. Także obecność pojedynczych guzków o średnicy 11-12 mm ma moim zdaniem wątpliwy związek z kaszlem przewlekłym. Czy doktorantka podziela ten pogląd?

Moim zdaniem należałoby także polemicznie czy nawet krytycznie odnieść się do wyników uzyskanych w pierwszej publikacji w porównaniu do obszerniejszej publikacji nr 2 oceniającej zdecydowanie większą grupę chorych wykonanym badaniem TK kłp, bowiem uzyskana NPV w pierwszej pracy wynosiła 64% a w drugiej NPV 85%. Także czułość i swoistość badania rtg płuc były inne (aczkolwiek nie wyliczone w pierwszej publikacji). Jaki był powód takich rozbieżności czy dobór grup, czy ich liczebność ???

Ostatnie doniesienie An J et al. z 2023 roku (*którego absolutnie nie musiała znać doktorantka*) wskazują, że skuteczność diagnostyczna CT kłp zalecanej u chorych z prawidłowym RTG i kaszlem przewlekłym w wykryciu zmian nowotworowych lub infekcyjnych ma bardzo niską wartość (<1%). Ciekawy jestem oceny i komentarza doktorantki przytoczonej publikacji w czasie obrony. An J, Lee JH, Yoo Y et al. *Chest computed tomography scan utilization and diagnostic outcomes in chronic cough patients with normal chest X-rays: analysis of routinely collected data of a tertiary academic hospital. J Thorac Dis 2023;15(4):2324-2332.*

Także niezmiernie istotna publikacja Abozid H. et al. z 2023 roku (*którego również nie musiała znać doktorantka*) wskazuje, że w grupie ponad 1100 chorych z przewlekłym kaszlem nie stwierdzono istotnych zmian strukturalnych oskrzeli obrazowanych badaniem CT kłp związanych z kaszlem przewlekłym zarówno w grupie chorych z POChP jak i bez POChP. Ciekawy jestem także komentarza doktorantki w czasie obrony swojej pracy. Abozid H, et al. *BMJ Open Resp Res 2023;10:e001462. doi:10.1136/bmjresp-2022-001462*

Zabrakło mi także odniesień co do kaszlu przewlekłego w przypadku chorych z *bronchitis chronica* (jako fenotypu POChP), u których rtg jak i TK kłp mogą nie wykazywać istotnych zmian patologicznych.

Kończąc swoje spostrzeżenia pragnę zwrócić uwagę, że doktorantka wzmiankuje, że pracuje w jedynym w Polsce ośrodku zajmującym się kaszlem przewlekłym, tak może i jest jeżeli chodzi o nazwę ośrodka, ale przecież np. przychodnia w Strzelcach Opolskich prowadzona przez dr Lucynę Dymek i dr Andrzeja Dymka mieni się także placówką specjalistyczną w tym zakresie. Nieskromnie wzmiankuję, że problemem kaszlu przewlekłego zajmują się na co dzień oddziały chorób płuc jak i oczywiście referencyjne oddziały kliniczne przy uniwersytetach medycznych w całej Polsce. **Nie ulega natomiast wątpliwości, że doktorantka pracuje w wiodącym w Polsce zespole** jeżeli chodzi o diagnostykę kaszlu przewlekłego, jak i liczbę i wartość publikacji w tym zakresie. Chylę zatem czoła mentorom doktorantki tj. panu profesorowi Rafałowi Krenke jak i pani docent Marcie Dąbrowskiej, których osobiście uznaję jako liderów w Polsce w tym temacie.

I na koniec jeszcze kilka pytań do doktorantki: czy LCQ (Leicester Cough Questionnaire) służy do oceny wyłącznie jakości życia u chorych z kaszlem przewlekłym czy też raczej do oceny nasilenia kaszlu? Czy zalecałaby Pani badanie HRCT płuc jako wstępne przed ew. badaniem TK

z kontrastem biorąc pod uwagę ochronę radiologiczną ? A co z badaniem TK zatok obocznych nosa – na jakim etapie diagnostyki należałoby je zlecać (bowiem mało było wzmianek na ten temat a m.in. moje osobiste doświadczenia w zakresie diagnostyki kaszlu przewlekłego wskazują na przydatność tego badania)

Zaznaczam, że moje uwagi są tylko zacznem do dyskusji w czasie obrony rozprawy doktorskiej i absolutnie nie umniejszają wartości tej aktualnej i bardzo wartościowej dysertacji.

Konkludując stwierdzam, że rozprawa doktorska Pani lek. Olgi Truby **spełnia wymagania określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce** (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.)

Wnoszę zatem do szanownej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM o dopuszczenie Pani lek. Olgi Truby do dalszych etapów postępowania w sprawie uzyskania stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne. Jednocześnie z uwagi na aktualność poruszanych zagadnień **w tym niedocenianego problemu występowania przepukliny rozworu przełykowego (HH) w TK klp i wpływu tej patologii na występowanie jak i nasilenie kaszlu przewlekłego wnoszę o wyróżnienie tej pracy doktorskiej.**

Dariusz Ziara