Warszawa, 25 listopada 2020 r.

dr hab. n. med. Piotr Korczyński
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
piotr.korczynski@wum.edu.pl

Recenzja Rozprawy Doktorskiej
Tytuł: **Ocena przebudowy dróg oddechowych u chorych z nakładaniem astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.**
Autor: **Karolina Górka**
Promotor: **Dr hab. n. med. Jerzy Soja**

Recenzowana rozprawa doktorska dotyczy oceny zmian strukturalnych w drogach oddechowych u chorych z współwystępowaniem astmy i POChP. Te dwie najważniejsze obturacyjne choroby układu oddechowego dotyczą znacznego odsetka populacji Dla astmy wynosi 5% populacji, a dla POChP 10% ludności w wieku powyżej 40 lat. Rozpowszechnienie nałogu palenia oraz zanieczyszczenie środowiska powodują, że POCHP stało się wiodącym problemem pulmonologicznym na całym świecie. U części chorych stwierdza się kliniczne cechy zarówno POChP jak i astmy, takie współwystępowanie nazwano ACO (z ang. *asthma chronic obstructive pulmonary disease overlap*). Złożenie tych dwóch chorób powoduje, że tacy pacjenci wymagają szczególnie uważnej diagnostyki oraz odpowiedzialnego leczenia. Niewątpliwe badania naukowe w takiej grupie pacjentów są ważne, a rozwój wiedzy o wspólnym oddziaływaniu tych chorób na zdrowie pacjenta wysoce potrzebny. Mimo, że obserwacje różnicujące i łączące astmę i POChP pojawiały się już w połowie poprzedniego stulecia to dopiero w roku 2017 powstał termin ACO, a kryteria rozpoznawania zostały opisane w corocznych raportach GOLD i GINA. Poza wspomnianymi opracowaniami, ważnym dokumentem jest opracowanie naukowców na podstawie Hiszpańskich Wytycznych Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (GesEPOC), dokument konferencji ATS z 2015 r. oraz kryteria Latynoamerykańskiego Projektu (PLATINO).

Wieloletnie kliniczne przebiegi astmy i POChP grożą pojawieniem się przebudowy dróg oddechowych. Przetrwałe zapalenie i remodeling powodują nieprawidłowe funkcjonowanie układu oddechowego, jednak kwestia utrzymywania się tych procesów pozostaje niejasna. W przypadku astmy, może to wynikać z wielokrotnego wdychania alergenu lub ekspozycji na jego zmienne stężenie, narażenia na dym tytoniowy i nawracające infekcje. Na utrzymywanie się przewlekłego zapalenia i przebudowy oskrzeli w POChP wpływa powtarzające się przede wszystkim narażenie czynne i bierne na dym tytoniowy, a dodatkowo ekspozycja zawodowa, zanieczyszczenie środowiska oraz nawracające infekcje. Wiemy, że zmiany strukturalne dróg oddechowych mogą

PK

być oceniane w badaniach histopatologicznych błony śluzowej oskrzeli oraz przy wykorzystaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej lub ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej. Szczególnie atrakcyjne wydaje się analizowanie grubości oskrzeli za pomocą ultradźwięków, gdyż ta metoda mimo, że wymaga wykonania bronchoskopii jest relatywnie mało inwazyjna i nie powoduje narażenia na promieniowanie jonizujące.

Do naukowców zajmujących się ważnym tematem jakim jest ACO dołącza lek. Karolina Górka, która zdecydowała się w swojej rozprawie doktorskiej na dokonanie oceny zmian strukturalnych w drogach oddechowych u chorych na ACO metodą EBUS i na podstawie badań histopatologicznych wycinków z błony śluzowej oskrzeli oraz porównanie wyników z chorymi na POChP i ciężką astmę.

Cele szczegółowe badania obejmowały:

- ocenę wzorca przebudowy dróg oddechowych w badaniach histopatologicznych wycinków z błony śluzowej oskrzeli u chorych na ACO porównanie do chorych na POChP i ciężką astmę
- porównanie całkowitej grubości ściany oskrzeli i ich poszczególnych warstw zmierzonych w badaniu EBUS w grupie chorych na ACO, POChP i ciężką astmę
- ocenę parametrów czynnościowych układu oddechowego
- korelacje grubości ścian oskrzeli i poszczególnych warstw z poszczególnymi parametrami uzyskanymi z badań czynnościowych oraz ocenę liczby eozynofilów i korelacje w poszczególnych grupach badanych chorych

Badania z uwagi na umiarkowaną liczbę doniesień na ten temat, są aktualne, celowe i niosą znaczne wartości poznawcze, które z pewnością będą wykorzystane w dalszych projektach badawczych i staną się źródłem cytowań.

Przedstawiona do recenzji praca liczy 86 stron, ma tradycyjny układ rozdziałów: wprowadzenie, założenie i cele pracy, materiał i metody, wyniki badania, dyskusję, wnioski, streszczenia w języku polskim i angielskim, zbiór piśmiennictwa, spisy tabel i rycin. Praca została napisana bardzo starannie i przejrzyście, a jej układ nie budzi większych zastrzeżeń.

Lekarza Karolina Górka w rozdziale WPROWADZENIE szczegółowo omówiła problematykę astmy i POChP, dane epidemiologiczne oraz wprowadzenie do poznania współwystępowania tych dwóch najczęstszych chorób obturacyjnych. Autorka omówiła bardzo dokładnie aktualne wytyczne dotyczące rozpoznawania ACO, a w kolejnym podrozdziale szczegółowo zagadnienie remodelingu dróg oddechowych. Metody obrazowania oceny przebudowy dróg oddechowych za pomocą EBUS również zostały szeroko opisane, z wykorzystaniem najważniejszych pozycji piśmiennictwa. .

ZAŁOŻENIA I CELE sformułowano w jasny i zrozumiały sposób. Badanie miało charakter obserwacyjny, przeprowadzono zgodnie z zasadami GCP, po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego z dnia 25 maja 2016. Każdy pacjent przed włączeniem do badania otrzymał w formie pisemnej i ustnej wyczerpujące informacje o celach korzyściach i ewentualnym

PG

ryzyku związanym z udziałem w projekcie. Do badania włączono 17 pacjentów z współwystępowaniem astmy i POChP, 17 chorych na POChP oraz 33 pacjentów z ciężką astmą, którzy byli leczeni w Klinice Pulmonologii II Katedry Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Szczegółowo opisano kryteria włączenia i wyłączenia do badania. U chorych przeprowadzono szczegółowy wywiad lekarski w oparciu o specjalnie przygotowany dla celów badania kwestionariusz, ponadto posłużono się uznanymi wśród badaczy kwestionariuszami i skalami: ACT, mMRC, CAT. Szczególnie na uznanie zasługuje zwrócenie uwagi na sposób opisania leczenie steroidami. Dawki doustnych glikokortykosteroidów zostały przeliczone na równoważne dawki metyloprednizolonu a steroidy wziewne na równoważne dawki flutykazonu celem ujednolicenia danych na potrzeby analizy statystycznej. Przeliczenia zostały wykonane zgodnie z raportami GINA i GOLD. Badania czynnościowe układu oddechowego przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami, z użyciem wysokiej klasy aparatów diagnostycznych.

W czasie badania bronchoskopowego wykonywano pomiary za pomocą sondy USG (sonda radialna EBUS), płukanie oskrzelowo pęcherzykowe (BAL) oraz badanie histopatologiczne wycinków z oskrzeli. Ta część badania zasługuje na szczególną pochwałę, bo wykonanie bronchoskopii w ramach badań naukowych, szczególnie wśród chorych z chorobami obturacyjnymi jest trudne, niewiele ośrodków decyduje się i ma możliwości personalne do ich przeprowadzenia. Dane zdobyte w takim protokole zasługują na szczególną uwagę i dobre wykorzystanie.

Przyjęto poprawną metodologię statystyczną, która pozwala poprawnie wnioskować z obserwowanych wyników. W analizie odróżniono sytuacje w których można zastosować testy parametryczne lub nieparametryczne. Zastosowano prawidłowe testy do oceny zmiennych jakościowych i ilościowych.

W rozdziale WYNIKI BADANIA przedstawiono ogólną charakterystykę chorych, w tym: dane antropometryczne, podstawowe informacje kliniczne,

Na uwagę zasługuje szczegółowe omówienie czasu trwania choroby, narażenia zawodowego, ekspozycji na tytoń oraz zaostrzenia choroby. Dane te przedstawiono w tabeli nr 4, gdzie między innymi mediany czasu trwania poszczególnych chorób nie różniły się istotnie co pozwala wnioskować o losowym doborze chorych i trzymanie się ściśle kryteriów włączenia do badania. W dalszych podpunktach rozdziału oceniono stopnie kontroli astmy oraz nasilenie objawów podmiotowych wg testu CAT dla POChP i ACO. Ponownie nie uzyskano różnic pomiędzy grupami co dowodzi o równym doborze klinicznym pacjentów. Ocenie podlegały również elementy badania morfologicznego krwi, aktywność IgE, rodzaj chorób współistniejących, ocena rozedmy w tomografii komputerowej klatki piersiowej, szeroka ocena badań czynnościowych układu oddechowego, stosowane leczenie. Na podstawie badania sondą radialną EBUS oceniono grubość warstw ściany wybranych oskrzeli, analizę morfologiczną oraz biochemiczną bioptatów oskrzeli.

PU

W rozdziale DYSKUSJA autorka szczegółowo omówiła zaobserwowane różnice u chorych z ACO, POChP i ciężką astmą. Zwrócono uwagę na różnice w zakresie wieku, płci, narażeniem na palenie tytoniu, przebiegi kliniczne, w tym zaostrzenia. Wymienione elementy zostały omówione i porównane z innymi publikacjami. Szczególnie poprawnie przedyskutowano objaw kliniczny jakim jest duszność u chorych na ACO. Autorka zwróciła uwagę, że różne podejście do wyboru kryteriów diagnostycznych może zmieniać wnioski płynące z badania. U chorych na ACO i POCHP znacznie częściej występowała choroba niedokrwienna serca w porównaniu do astmy, informacja ta mogłaby być szerzej przedyskutowana, pozostałe choroby takiej jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze występowały również często każdej grupie. Bardzo obszernie autorka omówiła badania czynnościowe, poziomy eozynofilii obowodowej oraz wartości IgE i zastosowane leczenie. W drugiej części dyskusji omówiono ważne wyniki dotyczące grubości ścian oskrzeli w badaniu EBUS oraz wyniki badań histopatologicznych. Autorka zwraca uwagę na brak związku między wartościami uzyskanymi w badaniu USG a pomiarami uzyskanymi z bioptatów, ten element został szeroko omówiony z posłużeniem się aktualnego piśmiennictwa. Na podstawie analizy składu komórkowego BAL ustalono, że odsetek eozynofilów był istotnie wyższy u pacjentów z ACO w porównaniu do chorych na POChP. Mediana odsetka eozynofilów była trzykrotnie wyższa niż u chorych na POChP. Jednocześnie nie stwierdzono różnicy odsetka eozynofilów w BALF między chorymi na astmę i POChP. Wydaje się, że jest to szczególnie ważna obserwacja co podkreśla również autorka pisząc, że nie eozynofilia dróg oddechowych obok dodatniej próby rozkurczowej oraz historii astmy w wywiadzie jest jednym z kryteriów wykorzystywane w diagnostyce ACO

W części pracy dotyczącej ograniczeń autorka zwraca uwagę na małą liczebność badanej grupy, różnicę w wieku oraz dobór chorych z cięższymi objawami klinicznymi. Przez to na wyniki badań miały na pewno wpływ steroidy brane przez chorych. Oczywiste jest jednak to, że odstawienie leków na potrzeby badanie nie jest możliwe. Dobrze, że autorka wskazuje ten punkt jako ograniczenie pracy.

W części WNIOSKI lek. Karolina Górka sformułowała 9 punktów, z których najważniejszy punkt pierwszy wskazuje, że pacjenci z ACO nie mają charakterystycznego wzorca przebudowy dróg oddechowych w badaniach histopatologicznych wycinków z błony śluzowej oskrzeli w porównaniu do chorych na ciężką astmę i POChP. To może dowodzić na słuszność koncepcji, że w ACO mamy współwystępowanie dwóch chorób a nie osobny zespół co w przeszłości było głoszone. Bardzo ważnym wnioskiem jest informacja o możliwości wykorzystania sondy radialnej EBUS jako narzędzia różnicującego drogi oddechowe chorych z ACO. W tej grupie pacjentów stwierdza się bardziej nasilone zmiany w drogach oddechowych niż u chorych na POChP a mniej nasilone w porównaniu do pacjentów z ciężką astmą

PIŚMIENNICTWO zawiera 136 pozycji. Uwzględniono publikacje, które odnoszą się do prezentowanej tematyki, zawarte są najważniejsze pozycje, w tym również te pochodzące z ośrodka autorki.

PK

Poniżej wymieniłem główne uwagi krytyczne które nasunęły mi się podczas lektury rozprawy.

- Jako kryterium obturacji przyjęto wartość FEV1/FVC 0,7 po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela. Jak wiadomo takie ustawienie wartości FEV1/FVC może powodować powstanie fałszywie dodatnich rozpoznań, kiedy jako kryterium przyjmuje się szeroko stosowaną wartość dolnej granicy normy (DGN). Jednocześnie zdaję sobie sprawę i pewnie autorka również, że taka formuła rozpoznawania obturacji jest dozwolona. Brakuje mi jednak szerszego wyjaśnienia w tekście dlaczego taki parametr został przyjęty. Nie sądzę, że wpłynęłoby to istotnie na wyniki, bo chorzy z ACO i POChP mieli wyraźnie mniejsze wartości FEV1/FVC niż chorzy na astmę niemniej dla polemiki naukowej taki zapis byłby zasadny.
- Druga uwaga dotyczy chorych na astmę. Do badania zrekrutowano 33 pacjentów, co jest wyraźnie wyższym wynikiem w porównaniu do chorych na ACO (n=17) i POCHP (n=17). Zwraca uwagę, że tylko 15 chorych miało utrwaloną obturację. Ciekawiłoby mnie porównanie tylko tych pacjentów z utrwaloną obturacją w astmie z pozostałymi. Być może model przewlekłej obturacji w astmie pasowałby lepiej do oceny wśród chorych z przewlekłą obturacją w ACO lub POChP.
- Trzecia uwaga dotyczy badań radiologicznych, które w pracy doktorskiej nie zostały szeroko opisane. Rozumiem, że celem pracy nie była analiza wyników radiologicznych. Jednak wydaje mi się, że w przyszłych, dodatkowych analizach wyników warto zastanowić się na ilościową analizą rozedmy w badaniu tomograficznym i próbą skorelowania ich z rozpoznaniem, wynikami grubości ścian w EBUS lub analizie bioptatów oskrzeli. Poza tym analiza tomografii komputerowej może pozwolić zmierzyć grubość ścian oskrzeli co mimo, że jest już znane naukowcom, to w przypadku analizy chorych z ACO byłoby nowe i niezwykle cenne.

Poniżej wymieniono zauważone usterki redakcyjne.

- brak wartości "p" na rycinach

Przedstawione w niniejszej recenzji uwagi krytyczne, w głównej mierze mają charakter marginalny lub polemiczny, w niewielkim jedynie stopniu obniżają bardzo wysoką ogólną ocenę przedstawionej rozprawy.

WNIOSKI

Wymienione powyżej sugestie i uwagi krytyczne nie zmieniają mojej pozytywnej opinii o pracy. Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia ustawowe kryteria (art. 13, ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, Dz. U. z 2003 r., nr 65, poz. 595 z późn. zm.) tj.: stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, jakim jest ocena zmian strukturalnych w drogach oddechowych u chorych na ACO metodą EBUS i na podstawie badań histopatologicznych wycinków z błony śluzowej

PK

oskrzeli. Autorka wykazała się ogólną wiedzę teoretyczną w swojej dyscyplinie naukowej oraz umiejętnościami samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Praca jest istotnym dorobkiem naukowym, świadczy o umiejętności prowadzenia badań naukowych, analizowania wyników i wnioskowania a także o pracowitości autorki.

Uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Mam zatem zaszczyt przedstawić Radzie Dyscyplin Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego wniosek o przyjęcie rozprawy oraz dopuszczenie lek. Karoliny Górki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. Piotr Korczyński