



UNIwersytet
MEDYCZNY
W ŁODZI

KLINIKA IMMUNOLOGII I ALERGII
Katedry Pulmonologii, Reumatologii i Immunologii Klinicznej
92-213 Łódź, ul. Pomorska 251
e-mail: anna.dlugosz@umed.lodz.pl
tel. 42 272-53-80 fax: 42 678-22-92
Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Maciej Chałubiński, prof. UM

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych pt.

„Wykorzystanie pomiarów różnych frakcji wydychanego tlenu azotu do oceny stopnia ciężkości oraz odpowiedzi na leczenie u chorych na astmę”

lek. med. Wojciecha Budnego

**wykonanej w Klinice Alergologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku**

promotor: prof. dr hab. n. med. Ziemowit Ziętkowski

promotor pomocniczy: dr n. med. Mateusz Łukaszyk

W opisie i klasyfikacji astmy w ostatnich latach szeroko zaznacza się podejście uwzględniające zarówno charakterystykę kliniczną i morfologiczną (fenotyp), jak i patomechanizmy stojące za określonym obrazem klinicznym (endotyp). Poważne wyzwanie stanowi dobór takich metod diagnostycznych i badawczych, które pozwolą jak najpełniej scharakteryzować fenotyp bądź endotyp choroby. Z punktu widzenia codziennej praktyki klinicznej nie można pominąć również aspektu inwazyjności stosowanych procedur, jak i generowanych przez nie kosztów.

Udział drobnych oskrzeli w patogenezie procesu zapalnego oraz rozwoju objawów choroby w przebiegu astmy jest zagadnieniem zyskującym ostatnio szerokie uznanie i eksponowane miejsce zarówno w dyskusjach naukowych, jak i w wytycznych dla codziennej praktyki. Rola tego piętra dróg oddechowych w rozwoju objawów astmy zasługuje na docenienie i szerszą analizę również dlatego, że nie dysponujemy jeszcze w pełni standaryzowanymi a jednocześnie możliwymi do szerokiego zastosowania metodami diagnostycznymi pozwalającymi scharakteryzować natężenie patologicznych zjawisk w drobnych oskrzelach.

W powyższym kontekście docenić należy podjętą przez lek. med. Wojciecha Budnego w pracy doktorskiej próbę oceny przydatności badania stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FeNO) u chorych na astmę o różnym stopniu kontroli i ciężkości oraz odniesienie uzyskanych wyników pomiarów do różnych parametrów klinicznych i laboratoryjnych oraz odpowiedzi na leczenie przeciwastmatyczne ze szczególnym uwzględnieniem drobnocząsteczkowych wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS). W celu dokładnej oceny procesu zapalnego w drobnych drogach oddechowych Doktorant analizował wyniki pomiarów FeNO zarówno przy standardowym przepływie wydechowym 50 ml/s, jak i przy przepływie 150 ml/s a także wprowadził nowy parametr: Indeks FeNO 150/50 będący stosunkiem wartości FeNO obserwowanych przy przepływie 150 ml/s do wartości obserwowanych przy przepływie 50 ml/s.

Przedstawiona do recenzji praca ma typowy układ, jej treść zawarta jest w sześciu rozdziałach uzupełnionych o streszczenie, spis tabel i rycin oraz wykaz 159 pozycji aktualnego i właściwie dobranej literatury. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, o czym Autor wspomina w rozdziale dotyczącym metodologii.

Wstęp

W rozbudowanym wstępie Doktorant szczegółowo przedstawia globalną i lokalną epidemiologię astmy krytycznie analizując opublikowane dotychczas dane epidemiologiczne. W dalszej części omawia złożoność etiopatogenezy astmy i czynniki ryzyka jej rozwoju. Następnie wprowadzone i omówione zostały pojęcia fenotypu i endotypu astmy oraz współczesne ujęcie obrazu klinicznego astmy w ramy fenotypów i endotypów, Ostatnią część wstępu Autor poświęca diagnostyce astmy z szerokim uwzględnieniem wykorzystania oznaczeń FeNO, przechodząc tym samym do zagadnień będących zasadniczym tematem rozprawy.

Cele

Cele pracy są jasno sformułowane i uzasadnione dotychczasowymi danymi z literatury przedstawionymi we wstępnej części rozprawy. Autor przekonująco uzasadnia zarówno wybór szczegółowych parametrów związanych z oznaczeniami

FeNO przy różnych przepływach oddechowych (50 i 150 ml/s) jak i wprowadzenie nowego parametru Indeks FeNO 150/50 w celu dalszych analiz.

Materiał i metody

Autor klarownie przedstawia proces rekrutacji pacjentów i ich kwalifikacji do poszczególnych grup oraz podaje, ujętą w tabeli, demograficzną charakterystykę uczestników badania. Przeprowadzenie badań w stabilnym wolnym od zaostrzeń okresie choroby, a także zastosowanie odpowiednich kryteriów wyłączających (nikotynizm, infekcje, choroby współistniejące, systemowe leczenie przeciwzapalne lub immunosupresyjne) wskazuje na umiejętność planowania badania oraz zrozumienie przez Doktoranta roli czynników potencjalnie wpływających na obiektywność i wiarygodność wyników.

Wyczerpująco opisane zostały także pozostałe metody badawcze oraz uzasadnione zostało wprowadzenie wspomnianego już nowego parametru Indeks FeNO 150/50.

Jasno przedstawione są użyte metody statystyczne, które zostały dobrane w sposób odpowiedni.

Przedstawienie wyników

Autor w przejrzysty sposób prowadzi czytelnika przez kolejne etapy analizy uzyskanych danych. Poszczególne fazy analizy statystycznej są logicznie uzasadnione a Doktorant nie pomija żadnej z potencjalnie zasługujących na analizę zależności. Zastępuje na podkreślenie fakt wzięcia pod uwagę wszystkich możliwych czynników wpływających w danej grupie na stopień kontroli objawów astmy.

Wyniki zaprezentowane są starannie w tabelach i na wykresach. W bardzo przejrzysty sposób Autor przeprowadził analizę przydatności indeksu FeNO 150/50 podejmując próbę wyznaczenia optymalnych jego wartości pozwalających zaklasyfikować pacjentów do poszczególnych grup chorych na astmę różniących się stopniem opanowania objawów choroby. W interesujący graficznie i jednocześnie klarowny sposób przedstawione zostały (w rozdziale 4.24) analizy korelacji badanych parametrów.

W tej części pracy moją uwagę zwrócił jeden z aspektów charakterystyki klinicznej badanych grup (rozdział 4.13, tabela 15) odnoszący się do czasu trwania astmy u chorych z grupy 6, tj. nie leczonej uprzednio wGKS. Zawarte w tabeli dane wskazują, że mediana czasu trwania choroby w tej grupie wynosiła 3 lata. Zastanawia fakt, że przez taki okres pacjenci z tej grupy nie byli leczeni zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Stanowi to przyczynek do dyskusji na temat opóźnienia rozpoznania astmy oraz znajomości aktualnych i nowoczesnych zasad jej leczenia. Ciekawa byłaby dokładniejsza charakterystyka tej grupy, szczególnie analiza objawów w początkowym okresie choroby, zakresu opieki nad chorym (POZ? Inny specjalista?) oraz przyczyn opóźnionego włączenia leczenia.

Dyskusja

Autor w sposób rzeczowy, logiczny i dojrzały prowadzi dyskusję uzyskanych wyników. Umiejętnie umiejscawia wyniki badań własnych w kontekście danych opublikowanych w krajowym i światowym piśmiennictwie.

Cele pracy znajdują odzwierciedlenie w przedstawionych wynikach a istotne obserwacje zostały szczegółowo i krytycznie omówione w dyskusji.

Doktorant wprowadził do oceny klinicznej chorych na astmę nowy parametr (Indeks FeNO 150/50), zanalizował i porównał jego wartości w grupach o różnym stopniu kontroli astmy a także ocenił korelacje z parametrami spirometrycznymi, eozynofilia obwodową oraz całkowitym stężeniem IgE w surowicy. Autor wykazał, że w ocenie klinicznej chorych na astmę większą wartość może mieć rozszerzenie pomiarów FeNO (odzwierciedlających niektóre aspekty procesu zapalnego) o badanie przy przepływie wydechowym wynoszącym 150 ml/s. Przeprowadzona przez Doktoranta analiza wartości indeksu FeNO 150/50 w kontekście parametrów klinicznych i laboratoryjnych astmy potwierdza znaczenie oceny puli NO pochodzącego z drobnych oskrzeli w określeniu stopnia ciężkości/kontroli astmy oraz analizy odpowiedzi na leczenie przeciwzapalne. Oryginalną wartość tej obserwacji podnosi fakt, że – w porównaniu z innymi sposobami analizy różnych frakcji FeNO – sposób zaproponowany przez Autora jest mniej skomplikowany i prostszy w zastosowaniu. Doktorant wnikliwie omawia proponowane przez innych autorów sposoby pomiaru różnych frakcji FeNO i na tle danych z dotychczasowego

piśmiennictwa umiejętnie dowodzi przydatności i celowości wprowadzenia zaproponowanego przez siebie indeksu FeNO 150/50.

Doktorant podjął, jak wspomniano, próbę zastosowania indeksu FeNO 150/50 do klasyfikacji pacjentów do grup charakteryzujących się różnym stopniem natężenia i kontroli objawów astmy. Dyskutując wyniki wskazuje na ograniczenia zastosowania proponowanego przez siebie parametru do powyższej klasyfikacji pacjentów. Zdaniem Autora, niższa od oczekiwanej przydatność Indeksu FeNO 150/50 szczególnie w zakresie klasyfikacji chorych do grupy astmy niekontrolowanej i ciężkiej może wynikać z podobnej charakterystyki klinicznej tych grup oraz zbliżonych wartości pomiarów FeNO. Pragnę zwrócić uwagę na jeszcze jeden fakt, który mógł wpłynąć na uzyskane wyniki analizy statystycznej. Badane grupy były stosunkowo nieliczne, co przy dużej potencjalnej zmienności wartości FeNO mogło wiązać się z nieujawnieniem się różnic, które stałyby się widoczne przy badaniu przeprowadzonym w liczniejszych grupach.

Wyniki oddzielnej analizy leczenia wziewnego GKS drobnocząsteczkowym w odniesieniu do natężenia i stopnia opanowania objawów astmy dodatkowo podkreślają istotną rolę oceny FeNO pochodzących z różnych obszarów dróg oddechowych jako elementu identyfikacji fenotypu SAD (small airway disease). Implikacje terapeutyczne takiego podejścia znajdują zresztą – co Doktorant podkreśla w dyskusji wyników – miejsce w wytycznych postępowania przygotowywanych przez gremia naukowe.

Warto podkreślić, że Doktorant świadom jest ograniczeń, którym podlega zastosowanie i interpretacja pomiarów FeNO oraz proponowanego Indeksu FeNO 150/50 w codziennej praktyce. Stusnie wskazuje On w konkluzji, że przed powszechnym zastosowaniem tych parametrów w lekarskiej praktyce konieczne są dodatkowe badania, ujednoclenie metodyki oraz walidacja sposobu przeprowadzania pomiarów.

Podsumowując, rozprawa lek. med. Wojciecha Budnego jest wartościowym, oryginalnym rozwiązaniem ciekawie sformułowanego problemu naukowego. Dotyczy istotnych zagadnień związanych z nieinwazyjną diagnostyką i oceną stopnia ciężkości astmy oraz monitorowania odpowiedzi na leczenie.

Uważam, że praca spełnia przewidziane wymogi określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65 poz. 595 z późn. zm.), dlatego wnioskuję do Wysokiego Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. med. Wojciecha Budnego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, z uwagi na dużą wartość poznawczą i naukową oraz nowatorstwo pracy wnoszę o jej wyróżnienie.

KIEROWNIK
Ośrodka Diagnostyki i Leczenia Astmy i Alergii
Poradni Immunologii Klinicznej
Kliniki Immunologii i Alergii
Centralnego Szpitala Klinicznego UM w Łodzi
dr hab. n. med. Marcin Kurowski, prof. UM

Łódź, 31.08.2022

dr hab. n. med. Marcin Kurowski, prof. UM w Łodzi