



**Instytut
Matki i Dziecka**

KLINIKA I ZAKŁAD MUKOWISCYDOZY

**Zastosowanie przezklatkowego badania ultrasonograficznego płuc
w ocenie zaawansowania choroby oskrzelowo-płucnej
u dzieci z mukowiscydozą**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Autor: lek. Joanna Jaworska

Promotor: prof. dr hab. n. med. Dorota Sands

Promotor pomocniczy: dr n. med. Natalia Buda

Warszawa 2022

Streszczenie w języku polskim

Tytuł

Zastosowanie przezklatkowego badania ultrasonograficznego płuc w ocenie zaawansowania choroby oskrzelowo-płucnej u dzieci z mukowiscydozą

Wstęp

Mukowiscydoza (ang. cystic fibrosis – CF) to jedna z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych chorób o autosomalnym recesywnym typie dziedziczenia, której przebieg zmienił się diametralnie w ciągu ostatnich kilku dekad. Ze śmiertelnej choroby wieku dziecięcego stała się chorobą przewlekłą ze spodziewaną długością życia wynoszącą około 50 lat dla obecnie urodzonych dzieci. Wiodącą manifestacją tego wieloukładowego schorzenia jest postępująca choroba oskrzelowo-płucna, której efektywne leczenie wymaga monitorowania przebiegu choroby oraz skuteczności prowadzonej terapii. Stąd też jednym z kluczowych elementów opieki medycznej jest regularne wykonywanie badań kontrolnych u pacjenta w stabilnym stanie klinicznym. Podstawą oceny zaawansowania choroby oskrzelowo-płucnej są: analiza statusu mikrobiologicznego dróg oddechowych, badania czynnościowe układu oddechowego oraz badania obrazowe.

W wielu ośrodkach leczenia mukowiscydozy u dzieci radiogram klatki piersiowej, pomimo swoich ograniczeń, pozostaje badaniem pierwszego wyboru w przypadku corocznych badań kontrolnych. Tomografia komputerowa klatki piersiowej, która jest czulszą metodą obrazowania, wiąże się z narażeniem pacjenta na dużo wyższą dawkę promieniowania jonizującego. Wraz ze zwiększeniem długości życia pacjentów, rośnie dawka kumulatywna promieniowania, a wraz z nią ryzyko nowotworzenia, co skłania lekarzy do szukania bezpieczniejszych rozwiązań, szczególnie w populacji pediatrycznej. Rezonans magnetyczny płuc stanowi bardzo dobrą, ale wymagającą alternatywę — jest badaniem drogim, czasochłonnym, które wymaga długiego czasu szkolenia, jak również pociąga za sobą konieczność stosowania sedacji lub znieczulenia ogólnego u młodszych dzieci.

Wobec powyższych faktów, ultrasonografia płuc wydaje się być obiecującą metodą obrazowania. Przeklatkowe badanie ultrasonograficzne płuc (PBUP) jest procedurą nie tylko wolną od promieniowania jonizującego, ale również trwającą stosunkowo krótko, niedrogą, powszechnie dostępną, o korzystnej krzywej uczenia, możliwą do wykonania przyłóżkowo, mniej wrażliwą na ruch (w tym płacz) dziecka.

Cele pracy

Zasadniczym celem przedstawionego badania było określenie roli PBUP w ocenie zaawansowania choroby oskrzelowo-płucnej u dzieci z mukowiscydozą w stabilnym stanie klinicznym. Cele szczegółowe obejmowały:

- identyfikację objawów ultrasonograficznych stwierdzanych u pacjentów z CF w odniesieniu do grupy kontrolnej (dzieci zdrowych),
- opracowanie ultrasonograficznej skali punktowej do oceny zaawansowania choroby oskrzelowo-płucnej w przebiegu mukowiscydozy,
- porównanie wyników PBUP z wynikami RTG klatki piersiowej, uwzględniające porównanie ultrasonograficznej oraz radiologicznej skali punktowej,
- zestawienie wyników PBUP z wynikami innych badań diagnostycznych wykonywanych w celu oceny zaawansowania choroby oskrzelowo-płucnej (badań czynnościowych i mikrobiologicznych układu oddechowego) oraz ze wskaźnikami stanu odżywienia,
- ocenę zgodności wyników między badaczami (badanie interobserver).

Materiał i metody

Badanie przeprowadzono u 131 pacjentów z mukowiscydozą w stabilnym stanie klinicznym (58 dziewczynek oraz 73 chłopców) w wieku od 5 tygodni do 18 lat, zgłaszających się na planowe wizyty kontrolne w Klinice Mukowiscydozy Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie. Grupę kontrolną stanowiło 32 ogólnie zdrowych dzieci bez cech infekcji układu oddechowego (18 dziewczynek i 14 chłopców) w wieku od 2 miesięcy do 18 lat. Grupę interobserver stanowiło 38 dzieci z grupy badanej (29%, 13 dziewczynek i 25 chłopców) w wieku od 5 tygodni do 16,6 lat.

U wszystkich dzieci włączonych do badania PBUP wykonała autorka pracy. Dodatkowo grupa interobserver została zbadana przez drugiego ultrasonografistę w odstępie czasowym nie przekraczającym 24 godzin. Zaślepienie badania dotyczyło każdego z badaczy, którzy podczas wykonywania PBUP nie znali wyników pozostałych badań. Występowanie objawów ultrasonograficznych określano dla 12 pól płucnych. Uzyskane

wyniki PBUP zostały ocenione w opracowanej przez autorkę ultrasonograficznej skali punktowej (skala CF LUS). W grupie badanej pozostałe badania diagnostyczne przeprowadzono w odstępie nie przekraczającym 72 godzin od PBUP. Wykonano RTG klatki piersiowej u 83 pacjentów, spirometrię u 77 pacjentów, badanie wypłukiwania azotu metodą wielokrotnych oddechów u 64 pacjentów, natomiast u wszystkich 131 dzieci wykonano badania mikrobiologiczne wymazu z gardła lub płwociny oraz oceniono wskaźniki stanu odżywienia. Radiogramy klatki piersiowej zostały ocenione przez specjalistę radiologa w zmodyfikowanej skali Chrispina-Normana.

Wyniki

U pacjentów z mukowiscydozą w stabilnym stanie klinicznym stwierdzono następujące objawy ultrasonograficzne:

- artefakty linii I (123 dzieci – 94% grupy badanej) i linii Z (108 – 82%) oraz pojedyncze artefakty linii B (130 – 99%), występujące częściej i w większej liczbie niż u dzieci zdrowych (odpowiednio: 17 dzieci – 53% grupy kontrolnej, 15 – 47%, 23 – 72%),
- drobne (≤ 10 mm) konsolidacje (84 dzieci – 64% grupy badanej), nieprawidłowości linii opłucnej (95 – 73%) oraz niewielkie ilości płynu w jamach opłucnej (32 – 24%), które u dzieci zdrowych stwierdzano w pojedynczych przypadkach (odpowiednio: 2 dzieci – 6% grupy kontrolnej, 5 – 16% oraz 3 – 9%),
- liczne artefakty linii B (36 dzieci – 28% grupy badanej), artefakty linii Am (57 – 44%) i większe (> 10 mm) konsolidacje (38 – 29%), które nie występowały u dzieci zdrowych.

Opracowano ultrasonograficzną skalę punktową (CF LUS), w której dla 4 obszarów płuc (zgrupowanych pól płucnych: 1. przednich lewych; 2. przednich prawych; 3. tylnych lewych; 4. tylnych prawych) oceniano nasilenie występowania linii B, linii Am, konsolidacji oraz nieprawidłowości linii opłucnej. Maksymalna liczba punktów, którą można przyznać to 44. Im większa liczba punktów, tym większe zaawansowanie choroby oskrzelowo-płucnej.

Większe konsolidacje oraz zmiany odpowiadające rozstrzeniom oskrzeli uwidaczmano zarówno za pomocą ultrasonografii, jak i radiogramu klatki piersiowej. W RTG nie uwidoczniono drobnych konsolidacji, nieprawidłowości opłucnej ani niewielkich ilości płynu w jamach opłucnej. Z kolei w PBUP nie uwidoczniono zmian oddzielonych

od głowicy prawidłowo powietrznym miąższem płucnym oraz kośćmi, a więc przede wszystkim zmian zlokalizowanych okołownękowo oraz podłopatkowo.

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej stwierdzono bardzo wysoką korelację między liczbą punktów w skalach ultrasonograficznej oraz radiologicznej ($R = 0,87$). Rozkład liczby punktów był bardzo podobny dla obu skal, zarówno jeśli chodzi o liczbę pacjentów w poszczególnych przedziałach punktowych, jak i o rozkład liczby punktów w poszczególnych grupach wiekowych.

Stwierdzono wysoką korelację liczby punktów w skali CF LUS z wynikami badań czynnościowych układu oddechowego ($R = -0,63$ dla FEV1, $R = -0,53$ dla FVC oraz $R = 0,59$ dla LCI). Pacjenci, u których w drogach oddechowych występowały patogeny wymagające eradykacji, mieli istotnie statystycznie wyższą liczbę punktów w skali CF LUS niż pacjenci, u których te patogeny nie występowały ($9,64 \pm 7,59$ vs $2,97 \pm 4,58$). Liczba punktów różniła się istotnie w zależności od rodzaju zakażenia bakteryjnego – najwyższe liczby stwierdzano u pacjentów z zakażeniem przewlekłym, najniższe z zakażeniem pierwszorazowym. Jeszcze większe różnice w liczbie punktów w skali CF LUS stwierdzono między dziećmi, u których występowało grzybicze zakażenie dróg oddechowych a dziećmi, u których takiego zakażenia nie stwierdzono ($18,25 \pm 6,08$ vs $4,96 \pm 5,89$).

Natomiast korelacja liczby punktów w skali CF LUS ze wskaźnikami stanu odżywienia była słaba u dzieci >2 r.ż. ($R = -0,29$ dla BMI Z-score) i nie stwierdzono korelacji u dzieci ≤ 2 r.ż. (w/h Z-score). Jest to związane z małym udziałem pacjentów niedożywionych w grupie badanej (16%) oraz z faktem, że stan odżywienia nie jest parametrem służącym bezpośrednio ocenie zaawansowania choroby oskrzelowo-płucnej.

W badaniu interobserver uzyskano bardzo dobrą zgodność między badaczami w zakresie oceny zaawansowania choroby oskrzelowo-płucnej przy użyciu skali CF LUS (współczynnik zgodności 0,98). Wartości współczynnika κ dotyczące oceny występowania poszczególnych objawów ultrasonograficznych w różnych polach płucnych wahały się między 0,26 a 1,00, z wyjątkiem oceny dotyczącej linii Z, w przypadku której κ był istotnie niższy (0,05–0,53). Średnia siła zgodności oceny dla większości objawów ultrasonograficznych (liczne linie B, linie Am, drobne i większe konsolidacje, płyn w opłucnej) była bardzo dobra, dla pojedynczych linii B – dobra, dla linii I oraz nieprawidłowości linii opłucnej – umiarkowana, dla linii Z – słaba. Najlepszą zgodność uzyskano w przypadku oceny licznych linii B ($\kappa = 0,95$) oraz większych konsolidacji ($\kappa = 0,94$).

Wnioski

1. Przeklatkowe badanie ultrasonograficzne płuc jest przydatnym badaniem w ocenie zaawansowania choroby oskrzelowo-płucnej w przebiegu mukowiscydozy. Jest metodą porównywalną do innych metod stosowanych obecnie rutynowo podczas badań kontrolnych pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, to jest do radiogramu klatki piersiowej, badań czynnościowych oraz mikrobiologicznych układu oddechowego.
2. Ultrasonografię płuc oraz radiogram klatki piersiowej warto traktować jako badania komplementarne, ponieważ każda z tych metod obrazowania układu oddechowego ma inne zalety i ograniczenia.
3. Przy odpowiedniej standaryzacji przeklatkowe badanie ultrasonograficzne płuc jest metodą o wysokiej odtwarzalności między badaczami w zakresie oceny stopnia zaawansowania choroby oskrzelowo-płucnej u dzieci z mukowiscydozą.