

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

Promotor pomocniczy: Dr hab. n. med. Katarzyna Walicka-Serzysko

STRESZCZENIE PRACY DOKTORSKIEJ

„Rola N₂MBW - wypłukiwania azotu metodą wielokrotnych oddechów w badaniach czynnościowych płuc u dzieci chorych na mukowiscydozę”

mgr Magdalena Postek

Wprowadzenie

Mukowiscydoza (ang. *cystic fibrosis* - CF) jest chorobą wieloukładową, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Głównym celem leczenia jest spowolnienie progresji choroby oskrzelowo-płucnej, a w konsekwencji opóźnienie wystąpienia niewydolności oddechowej. Jak najwcześniejsze wykrycie zmian w układzie oddechowym podczas badań czynnościowych jest zatem niezwykle istotne. Nowoczesną metodą badań czynnościowych płuc jest technika wypłukiwania gazu obojętnego metodą wielokrotnych oddechów (ang. *Multiple breath washout* - MBW) w tym azotu (ang. *Multiple breath nitrogen washout* – N₂MBW). Dzięki tej technice można ocenić stopień niejednorodności wentylacji tkanki płucnej w trakcie procesów chorobowych (stan zapalny, obrzęk błony śluzowej, obecność wydzieliny, niedodma). Jak dotąd, spirometria była najpowszechniej stosowanym narzędziem do monitorowania progresji przewlekłej choroby oskrzelowo-płucnej. Jednak w łagodnej i umiarkowanie zaawansowanej chorobie płuc w przebiegu mukowiscydozy parametry spirometryczne mogą być prawidłowe lub tylko nieznacznie obniżone. Wykrycie zaburzeń w małych oskrzelach (<2 mm średnicy) wymaga natomiast zastosowania innych technik czynnościowych, takich jak MBW, która ponadto może być stosowana u znacznie młodszych dzieci niż spirometria czy bodypletyzmografia.

Cel pracy

Głównym celem pracy było określenie roli, jaką pełni technika wypłukiwania azotu metodą wielokrotnych oddechów w badaniach czynnościowych płuc u dzieci chorych na mukowiscydozę. Podjęto próbę określenia zmiany wartości współczynnika LCI (ang. *lung clearance index*), która stanowiłaby istotną wartość diagnostyczną w zaostrzeniu choroby oskrzelowo-płucnej. Przeprowadzona została również analiza zmian współczynników LCI w

zależności od liczby antybiotykoterapii u danego pacjenta na przestrzeni 2 lat. Wykonano analizę średnich wartości współczynnika klirensu płucnego (LCI) w zależności od zmiany statusu mikrobiologicznego pacjenta na przestrzeni 2 lat.

Materiały i metody

Badaniami objęto 164 pacjentów w wieku 6-18 lat będących pod opieką Kliniki Mukowiscydozy IMiD Oddziału Chorób Płuc SZPZOZ im. Dzieci Warszawy w Dziekanowie Leśnym, spełniających kryteria włączenia do badania oraz 33 osoby zdrowe stanowiące grupę kontrolną. W zależności od celu prowadzonych analiz uzyskano następujące liczebności grup: 150, 100, 20, 40 i 50 pacjentów.

W celu scharakteryzowania pacjentów wchodzących w skład grupy badanej analizowano takie dane jak: wiek, wzrost, płeć, rodzaj mutacji w genie *CFTR*, stan odżywienia oraz zakażenia patogenami wymagającymi antybiotykoterapii.

Badania czynnościowe płuc: spirometria, oscylometria (ang. *impulse oscillometry system* - IOS), bodypletyzmografia oraz N₂MBW zostały wykonane podczas jednego dnia hospitalizacji zgodnie z aktualnymi wytycznymi ATS/ERS z zastosowaniem obowiązujących norm GLI 2012. Do analizy zmian parametru klirensu płucnego w zależności od zmiany flory mikrobiologicznej pacjenta wykorzystano dostępne w historii chorób wyniki analiz mikrobiologicznych posiewów z gardła lub płwociny.

Osoby stanowiące grupę kontrolną zgłaszały się dobrowolnie wraz z opiekunami do Kliniki Mukowiscydozy IMiD Oddziału Chorób Płuc SZPZOZ im. Dzieci Warszawy w Dziekanowie Leśnym. Następnie za zgodą opiekunów został przeprowadzony wstępny wywiad medyczny, mający na celu sprawdzenie spełnienia kryteriów włączenia do badania oraz przeprowadzono testy czynnościowe płuc.

Wyniki

Przeprowadzona analiza wykazała istotną statystycznie różnicę między wartościami współczynnika LCI w grupie pacjentów z mukowiscydozą ($10,16 \pm 3,22$) oraz u osób zdrowych ($6,85 \pm 0,74$).

Analizując zależności między współczynnikiem klirensu płucnego a parametrami uzyskiwanymi podczas badań czynnościowych płuc zaobserwowano tendencję do wzrostu współczynnika LCI u pacjentów z niższymi wartościami parametrów spirometrycznych, takich jak: FEV₁ z-score oraz FVC z-score. Otrzymano również negatywną zależność między współczynnikiem LCI a MEF₂₅ z-score, MEF₅₀ z-score oraz MEF₇₅ z-score (odpowiednio:

$r_{\text{Spearman}} = -0,61$, $r_{\text{Spearman}} = -0,56$, $r_{\text{Spearman}} = -0,31$). W tym wypadku należy zachować szczególną ostrożność w interpretowaniu danych, ze względu na specyfikę otrzymywania wartości parametrów MEF_{25} , MEF_{50} oraz MEF_{75} . Nie otrzymano istotnej korelacji między współczynnikiem LCI a X5, oraz R5-R20. Badania korelacji między współczynnikiem LCI a wartościami oporów w drogach oddechowych mierzonymi techniką IOS wykazały słaby związek między wspomnianymi wielkościami ($r_{\text{Spearmana}} = 0,34$ dla R5%pred oraz $r_{\text{Spearmana}} = 0,23$ dla R20%pred). Co więcej przeprowadzona analiza zależności między częstotliwością rezonansową F_{res} pochodzącą z badania wykonanego techniką oscylometrii impulsowej, której przesunięcie w kierunku wyższych wartości może świadczyć o zaburzeniach w układzie oddechowym, nie wykazała istotnej zależności między współczynnikiem LCI a jej bezwzględными wartościami. Ponadto nie zaobserwowano istotnej zależności między współczynnikiem LCI a wartościami współczynnika AX obrazującego obszar reaktancji. Nie wykazano również istotnej zależności pomiędzy parametrami S_{acin} , S_{cond} a wielkościami X5 oraz X20 badanymi za pomocą oscylometrii. Uzyskano natomiast istotną zależność dla S_{acin} , S_{cond} oraz parametrów R5 i R20.

Bazując na badaniu spirometrycznym jako złotym standardzie w określaniu cech obturacji porównane zostały wyniki testów czynnościowych grup pacjentów bez i ze spirometrycznymi cechami obturacji. Wykazano istotną statystycznie różnicę między wartościami współczynników LCI ($p < 0,001$) oraz FEV_1 z-score ($p < 0,001$), $\text{FEV}_1\%$ pred ($p < 0,001$), MEF_{25} z-score ($p < 0,001$), MEF_{50} z-score ($p < 0,001$), MEF_{75} z-score ($p < 0,001$), R5%pred ($p < 0,05$) oraz R20%pred ($p < 0,01$) w tych podgrupach. Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy w parametrach AX, F_{res} , $F_{\text{res}}\%$ pred, R5 oraz X5 i X20. W obydwu podgrupach dla parametrów spirometrycznych uzyskiwano wyższe wartości bezwzględne współczynników Spearmana, które w analizowanych przypadkach odnosiły się do siły korelacji ze współczynnikiem LCI. Nie uzyskano istotnej korelacji między współczynnikiem LCI a parametrami X5, R5-R20.

Analizując zależności między wynikami badania bodypletyzmo graficznego oraz wypłukiwania azotu metodą wielokrotnych oddechów uzyskano wyraźną, niemalże liniową zależność między parametrami FRC_{plet} oraz FRC_{MBNW} ($r = 0,92$ $p < 0,0001$). Niemniej jednak wartości liczbowe wskazanych parametrów są istotnie różne. Co więcej przeprowadzona analiza wykazała dodatnią korelację współczynnika LCI ze wskaźnikami RV z-score, RV%, RV/TLC, RV/TLC%pred. Rozpatrując natomiast zależność współczynnika klirensu płucnego z parametrami opisującymi opory w drogach oddechowych uzyskiwanymi podczas badania bodypletyzmo graficznego, najsilniejszą zależność ze wskaźnikiem LCI otrzymano dla

parametru $sR_{\text{eff}}\%_{\text{pred}}$. ($r_{\text{Spearman}}=0,68$). Przeprowadzona w dwóch grupach wiekowych ocena wskaźnika niejednorodności wentylacji wykazała, że jego wartość wzrosła wraz z wiekiem od 9,79 w grupie w wieku 7-12 do 11,67 w grupie 13-18 lat. Ponadto współczynnik powyżej normy tj. $LCI>7,91$ odnotowano u 76% wszystkich analizowanych wyników pacjentów z mukowiscydozą (odpowiednio 70%, 80%).

Analiza badań czynnościowych płuc u pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej wykazała istotnie statystycznie różnice w uzyskiwanych parametrach na początku zaostrzenia w stosunku do stanu stabilnego. Średnia zmiana współczynnika LCI na początku zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej stanowiła 11,48% ($\pm 18,61$; CI 95%: 5,53-17,43) w stosunku do badania wykonanego w stanie stabilnym. W przypadku parametrów S_{acin} oraz S_{cond} analiza statystyczna nie wykazała statystycznie istotnej różnicy pomiędzy wartościami otrzymywanymi na początku i bez zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej. Co więcej technicznie akceptowalnie pomiaru parametrów S_{acin} oraz S_{cond} udało się wykonać odpowiednio w 40% przypadków oraz 95% przypadków.

Retrospektywna analiza zmian współczynnika LCI w latach 2017-2018, wykazała jego średni wzrost w roku 2018 na poziomie 1,55% u pacjentów, u których wystąpiła konieczność przeprowadzenia większej liczby antybiotykoterapii. W przypadku pacjentów, u których nie stwierdzono konieczności przeprowadzenia większej ilości dodatkowych antybiotykoterapii, średnia zmiana współczynnika LCI wynosiła 0,98% w stosunku do roku poprzedniego. Uzyskano również istotną statystycznie różnicę między grupami w roku 2017 ($p<0,05$). W 2018 roku już takiej zależności nie zaobserwowano.

Badając zależności w uzyskanych parametrach badań czynnościowych płuc u pacjentów z różnym genotypem nie uzyskano statystycznie istotnych różnic pomiędzy średnimi wartościami parametrów takich jak LCI, $FVC\%_{\text{pred}}$, FVC z-score, $FEV_1\%_{\text{pred}}$, FEV_1 z-score, $FEV_1/FVC\%$, FEV_1/FVC z-score, TLC, FRC z-score, RV/TLC z-score, Vt, RV z-score. Otrzymane sugerują, że zmiany zachodzące w opiece nad chorymi na mukowiscydozę w sposób pozytywny wpłynęły na wyniki badań funkcji płuc w każdej grupie. W przypadku pacjentów pediatrycznych, u których istniało większe prawdopodobieństwo ciężkiego przebiegu choroby oraz tych z prawdopodobnym „mniej ciężkim” przebiegiem, różnice w badaniach czynnościowych płuc ulegają zmniejszeniu.

Wnioski:

- Technika wyplukiwania azotu metodą wielokrotnych oddechów jest dobrym narzędziem monitorującym przebieg choroby oskrzelowo-płucnej u dzieci

z mukowiscydozą, uzupełniającym dotychczas stosowane testy czynnościowe płuc. Wprowadzenie N₂MBW do rutynowych badań diagnostycznych prowadzonych w ośrodku leczenia mukowiscydozy pozwala na dokładne śledzenie stanu klinicznego pacjentów, jak również wczesne, nieinwazyjne wykrywanie zaburzeń funkcji płuc.

- Parametr klirensu płucnego jest bardzo czułym wskaźnikiem w znacznym stopniu korespondującym z tradycyjnymi badaniami czynnościowymi płuc. Z tego powodu jest niezwykle pomocnym w monitorowaniu choroby płuc, w rozpoznawaniu zaostrzeń i ocenie efektywności leczenia pacjentów z mukowiscydozą. Wraz z wiekiem pacjentów i zaawansowaniem choroby płuc obserwuje się narastanie parametru klirensu płucnego, a wzrost wartości LCI > 7,91 może wskazywać na zaburzenia czynności płuc i progresję zmian płucnych.
- Zastosowanie techniki N₂MBW jako pomocniczego badania w rozpoznawaniu zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej (ang. *pulmonary exacerbation* - PEx) u pacjentów z mukowiscydozą, wydaje się przydatne zwłaszcza we wczesnych stadiach choroby. Wzrost wskaźnika klirensu płucnego powyżej 12% w stosunku do wartości uzyskanej w okresie stabilnym może wskazywać na PEx.
- W przypadku chorych na mukowiscydozę parametry S_{acin} oraz S_{cond} nie są wystarczająco dobrymi wskaźnikami predykcyjnymi zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej.
- Wyniki pochodzące z pomiarów N₂MBW (LCI, FRC) w różnym stopniu korelują z najważniejszymi parametrami badania bodypletyzmo graficznego. Badanie N₂MBW w przypadkach, kiedy pacjent nie jest w stanie wykonać badania spirometrycznego oraz bodypletyzmo grafii, dostarcza istotnych informacji o funkcji płuc. Co więcej, technika N₂MBW w przypadku pacjentów z mukowiscydozą jest czulszym narzędziem badawczym niż techniki oscylacyjne.
- Analiza parametrów badania N₂MBW w zależności od zmiany statusu mikrobiologicznego w okresie dwóch lat potwierdziła, że wczesne leczenie zakażenia pozytywnie wpływa na utrzymanie niższych wartości współczynnika LCI, a tym samym pozwala na dłuższe zachowanie stabilnej funkcji płuc.
- Długofalowe monitorowanie wyników badania N₂MBW po zaostrzeniu choroby oskrzelowo-płucnej przyczyniłoby się do określenia czynników wpływających na szybkość poprawy parametrów, jak również powstawania zmian utrwalonych wpływających na trwałe pogorszenie czynności płuc.