

Lekarz Jacek Górniak

**Obraz tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości
a zaburzenia czynnościowe układu oddechowego
u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc**

“The image of high resolution computed tomography and functional disorders
of respiratory system in patients with a chronic obstructive pulmonary disease”

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. Tomasz Piorunek

Uniwersytet Medyczny

im. Karola Marcinkowskiego

w Poznaniu

Poznań 2018

Lista stosowanych skrótów i symboli

AAT – *alpha-1 antitrypsin*; alfa-1 antytrypsyna

BMI – *body mass index*; wskaźnik masy ciała

cAMP – *cyclic adenosine monophosphate*; cykliczny adenozynomonofosforan

CAT - *COPD Assessment Test*; test oceny POChP

CLE - *centrilobular emphysema*; rozedma środka zrazika

COPD – ang. *chronic obstructive pulmonary disease*; przewlekła obturacyjna choroba płuc

DLCO – ang. *diffusing capacity for carbon monoxide*; zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla

DLT – domowe leczenie tlenem

FEV₁ – ang. *forced expiratory volume in one second* natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa

FEV₁% FVC – ang. *forced expiratory volume in one second % of forced vital capacity*; stosunek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej do natężonej pojemności życiowej wyrażony w procentach

FEV₃ / FVC – ang. *forced expiratory volume in three second % of forced vital capacity*; stosunek natężonej objętości wydechowej w trzeciej sekundzie do natężonej pojemności życiowej

FEV₁% nal. – ang. *forced expiratory volume in one second*; natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa wyrażona jako % wartości należnej

FFM – *fat free mass*; beztłuszczowa masa ciała

FRC – ang. *functional residual capacity*; czynnościowa pojemność zalegająca

FVC – ang. *forced vital capacity*; natężona pojemność życiowa

FVC% nal. – ang. *forced vital capacity*; natężona pojemność życiowa wyrażona jako % wartości należnej

HRCT – ang. *high resolution computed tomography*; wysoko rozdzielcza tomografia komputerowa

inh-PDE4 – inhibitor fosfodiesterazy 4

ITGV – ang. *intra thoracic gas volume*; wewnątrztkłatkowa objętość gazu

IWM – inwazyjna wentylacja mechaniczna

LABA – *long-acting B-2agonist*: długo działający agonista receptorów B-2 mimetycznych

LAMA - *long-acting muscarinic antagonist*: długo działający antagonist receptorów muskarynowych

LLN – ang. *lower limit of norm*; dolna granica normy

MEF₂₅ – ang. *maximal expiratory flow at 25% of FVC*; maksymalny przepływ wydechowy zmierzony w momencie, gdy w płucach pozostaje 25% FVC,

MEF₅₀ – ang. *maximal expiratory flow at 50% of FVC*; maksymalny przepływ wydechowy zmierzony, gdy w płucach pozostaje 50% FVC,

MEF₇₅ – ang. *maximal expiratory flow at 75% of FVC*; maksymalny przepływ wydechowy zmierzony, gdy w płucach pozostaje 75% FVC

MMEF – ang. *maximal midexpiratory flow*; maksymalny uśredniony przepływ wydechowy

mMRC – *Modified British Research Council Questionnaire*; Zmodyfikowany Kwestionariusz Brytyjskiej Rady ds. Badań Medycznych

6MWT - *six minute walk test*, test 6-minutowego chodu

NHANES III – ang. *The Third National Health and Nutrition Examination Survey*; Trzecia Krajowa Baza Danych Badań Zdrowotnych i Żywnościowych

NWM – nieinwazyjna wentylacja mechaniczna

OZOP – operacyjne zmniejszenie objętości płuc

PLE - *panlobular emphysema*; rozedma całego zrazika

POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc

PSE - *paraseptal emphysema*; rozedma okołoprzegrodowa

PTChP – Polskie Towarzystwo Chorób Płuc

Rtot – ang. *total airway resistance*; całkowity opór dróg oddechowych

RV – ang. *residual volume*; objętość zalegająca

SABA – *short-acting B-2agonist*: krótko działający agonista receptorów B-2 mimetycznych

SAMA – *short-acting muscarinic antagonist*: krótko działający antagonist receptorów muskarynowych

TKWR – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości

TLC – ang. *total lung capacity*; całkowita pojemność płuc

TLV – *total lung volume*; całkowita objętość płuc

wGKS – glikokortykosteroidy wziewne

WHO – *World Health Organization*; Światowa Organizacja Zdrowia

VC – ang. *vital capacity*; pojemność życiowa

Spis treści

| | |
|---|----|
| 1. WPROWADZENIE | 8 |
| 1.1. Epidemiologia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc | 8 |
| 1.2. Czynniki ryzyka przewlekłej obturacyjnej choroby płuc..... | 9 |
| 1.2.1. Narażenie na dym tytoniowy | 9 |
| 1.2.2. Zanieczyszczenie powietrza | 9 |
| 1.2.3. Status społeczno-ekonomiczny | 9 |
| 1.2.4. Czynniki genetyczne | 10 |
| 1.2.5. Przewlekłe zapalenie oskrzeli | 10 |
| 1.2.6. Zakażenia | 10 |
| 1.2.7. Wiek i płeć | 10 |
| 1.2.8. Wzrost i rozwój płuc | 11 |
| 1.3. Rozpoznanie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc | 11 |
| 1.4. Fenotypy przewlekłej obturacyjnej choroby płuc | 12 |
| 1.4.1. Przewlekłe zapalenie oskrzeli | 12 |
| 1.4.2. Rozedma płuc | 13 |
| 1.4.3. Częste zaostrzenia POChP | 13 |
| 1.4.4. POChP i rozstrzenie oskrzeli | 13 |
| 1.4.5. Szybki roczny spadek FEV ₁ | 14 |
| 1.4.6. Współwystępowanie POChP i astmy | 14 |
| 1.4.7. Kacheksja | 15 |
| 1.4.8. Eozynofilia w płwocinie lub w krwi obwodowej | 15 |
| 1.4.9. Niedobór α 1 antytrypsyny | 15 |
| 1.5. Leczenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc | 15 |

| | |
|--|-----------|
| 1.5.1. Leki rozszerzające oskrzela | 17 |
| 1.5.1.1. Leki przeciwmuskarynowe (wziewne cholinolityki) | 17 |
| 1.5.1.2. β_2 -mimetyki | 18 |
| 1.5.1.3. Teofilina | 18 |
| 1.5.1.4. Glikokortykosteroidy | 19 |
| 1.5.1.5. Inhibitory fosfodiesterazy 4 | 19 |
| 1.5.1.6. Mukolityki | 19 |
| 1.5.1.7. Antybiotyki | 19 |
| 1.5.2. Leczenie tlenem | 20 |
| 1.5.3. Leczenie chirurgiczne | 20 |
| 1.5.3.1. Wycięcie pęcherzy rozedmowych | 20 |
| 1.5.3.2. Operacyjne zmniejszenie objętości płuc (OZOP) | 20 |
| 1.5.3.3. Bronchoskopowe zmniejszanie objętości płuc | 21 |
| 1.5.3.4. Przeszczepianie płuc | 21 |
| 1.5.4. Rehabilitacja medyczna | 21 |
| 1.5.5. Nieinwazyjna wentylacja mechaniczna..... | 21 |
| 1.5.6. Inwazyjna wentylacja mechaniczna..... | 22 |
| 2. CELE PRACY..... | 23 |
| 3. MATERIAŁ I METODY BADAŃ | 24 |
| 3.1. Populacja badana | 24 |
| 3.2 Metody badawcze | 24 |
| 3.2.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe | 24 |
| 3.2.2. Badanie spirometryczne | 25 |

| | |
|---|-----------|
| 3.2.3. Pletyzmografia całego ciała | 25 |
| 3.2.4. Pomiar czynnościowej pojemności zalegającej – FRC i zdolności dyfuzyjnej płuc-DLCO..... | 26 |
| 3.2.5. Test 6- minutowego chodu | 26 |
| 3.2.6. Zaktualizowana ocena ABCD zaawansowania POChP | 27 |
| 3.2.7. Ocena prognozowania długości przeżycia chorych w skali BODE | 29 |
| 3.2.8. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (TKWR) | 30 |
| 3.2.9. Metody statystyczne | 32 |
| 3.2.10. Ograniczenia badania | 32 |
| | |
| 4. WYNIKI | 34 |
| | |
| 4.1. Charakterystyka pacjentów | 34 |
| 4.1.1 Charakterystyka częstości zaostżeń | 34 |
| 4.1.2 Charakterystyka pacjentów w skalach mMRC i CAT | 35 |
| 4.2 Zaktualizowana ocena ABCD stopnia zaawansowania POChP | 36 |
| 4.3 Wyniki badania spirometrycznego | 37 |
| 4.4. Ocena ryzyka zgonu chorych w skali BODE..... | 37 |
| 4.5 Ocena statystycznej istotności różnic pomiędzy osobami różnej płci | 38 |
| 4.6. Charakterystyka parametrów spirometrycznych i bodypletyzmo­graficznych..... | 39 |
| 4.7 Badanie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR) | 40 |
| | |
| 4.8 Charakterystyka parametrów spirometrycznych w odniesieniu do stopnia ciężkości obturacyj wg GOLD | 42 |

| | |
|--|-----------|
| 4.9 Ocena istotnych statystycznie różnic pomiędzy kolejnymi stopniami obturacji w teście Dunna..... | 43 |
| 4.10 Charakterystyka parametrów bodypletyzmo­graficznych w odniesieniu do stopnia ciężkości obturacji | 44 |
| 4.11 Ocena statystycznej istotności różnic pomiędzy parametrami bodypletyzmo­graficznymi i stopniami ciężkości obturacji wg GOLD..... | 47 |
| 4.12 Analiza rzeczywistej przydatności klinicznej wybranych parametrów bodypletyzmo­graficznych przy pomocy testu post-hoc Dunna | 47 |
| 4.13 Charakterystyka FRC w odniesieniu do stopnia obturacji wg GOLD | 50 |
| 4.14. Korelacja nasilenia zmian morfologicznych z grupami zaawansowania ABCD i stopniami ciężkości obturacji wg GOLD..... | 51 |
| 4.15 Wyniki analizy wieloczynnikowej | 56 |
| 4.16 Charakterystyka fenotypów POCHP | 63 |
| 5. DYSKUSJA | 65 |
| 6. WNIOSKI | 72 |
| 7. STRESZCZENIE | 73 |
| 8. SUMMARY | 75 |
| 9. PIŚMIENNICTWO | 77 |
| 10. SPIS TABEL I RYCIŃ..... | 85 |

1. WPROWADZENIE.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest powszechnie występującą chorobą przewlekłą i poważnym problemem zdrowia publicznego na całym świecie [1].

Choroba charakteryzuje się występowaniem przewlekłych objawów ze strony układu oddechowego i trwałym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, związanym z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest chorobą, której można zapobiec i którą można leczyć. Cechuje się niecałkowicie odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które zazwyczaj postępuje i jest związane z nieprawidłową reakcją zapalną płuc na szkodliwe gazy i pyły najczęściej na dym tytoniowy. Chociaż POChP toczy się głównie w płucach, to powoduje również istotne następstwa systemowe [2].

1.1. Epidemiologia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

POChP stanowi czwartą pod względem częstości przyczynę umieralności na świecie i ma tendencję wzrostową spowodowaną środowiskowym narażeniem na szkodliwe cząstki i gazy. W 2012 roku z powodu choroby zmarło na świecie ponad 3 miliony osób. Prognoza na 2020 rok wskazuje, że POChP wysunie się na trzecie miejsce wśród wszystkich przyczyn zgonów na świecie, w porównaniu do szóstej pozycji zajmowanej w 1990 roku. Choroba stanowić będzie także w najbliższym czasie piątą przyczynę przedwczesnej śmiertelności lub niepełnosprawności (12 miejsce w 1990 roku). Częstość występowania POChP wzrasta z wiekiem, z pięciokrotnie zwiększonym ryzykiem choroby u osób w wieku powyżej 65 lat w porównaniu z chorymi, którzy nie przekroczyli 40 roku życia. Palenie papierosów pięciokrotnie zwiększa częstość występowania POChP, jednak należy zauważyć, że odsetek POChP u osób niepalących wynosi 4%, co sugeruje istnienie innych czynników ryzyka, takich jak bierne palenie lub czynniki narażenia zawodowego [3].

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO- World Health Organization) określiła występowanie 251 milionów przypadków POChP na całym świecie w 2016 roku. Szacuje się, że na całym świecie w 2015 roku 3,17 miliona zgonów było spowodowanych chorobą (to jest

5% wszystkich zgonów na świecie w tym roku). Ponad 90% zgonów z powodu POChP występuje w krajach o niskim i średnim dochodzie [4].

1.2. Czynniki ryzyka przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

1.2.1. Narażenie na dym tytoniowy.

Palenie papierosów i innych wyrobów tytoniowych, takich jak cygaretek, cygar, tytoniu do fajek jest najważniejszym czynnikiem przyczynowym odpowiedzialnym za około 80% przypadków POChP [1, 5]. Stosowanie e-papierosów u osób z ryzykiem rozwoju POChP jest związane z pogorszeniem stanu czynnościowego płuc i nie wpływa na zaprzestanie palenia tradycyjnych papierosów.

Palenie e-papierosów od 2010 r. do 2016 r. ulegało systematycznie zwiększeniu do 12-16%, ale od 2014 r. do 2016 r. wzrost utrzymuje się na stabilnym poziomie wynoszącym w przybliżeniu 5%. Użytkownicy e-papierosów i zwykłych papierosów wykazują większą zależność od nikotyny niż osoby palące wyłącznie tradycyjne papierosy [6].

1.2.2. Zanieczyszczenie powietrza.

Udokumentowano związek POChP z narażeniem zawodowym na pyły organiczne i nieorganiczne oraz gazy. Szacuje się, że zanieczyszczenie powietrza w środowisku pracy w krajach uprzemysłowionych jest odpowiedzialne za 19% wszystkich przypadków choroby. Najczęstszymi zanieczyszczeniami powietrza atmosferycznego o udowodnionym szkodliwym wpływie na układ oddechowy są: dwutlenek siarki (SO₂), dwutlenek azotu (NO₂), ozon i pył zawieszony, czyli cząsteczki pyłu o różnym składzie chemicznym unoszące się w powietrzu ze względu na niski ciężar własny. Są to cząsteczki wielkości poniżej 10 µm, określane nazwą PM. Wyższy PM₁₀ jest związany ze zwiększonym ryzykiem POChP (OR, 1,33 na 7µg/m³) [7].

1.2.3. Status społeczno-ekonomiczny.

Status społeczno-ekonomiczny wyrażony poziomem wykształcenia i miesięcznym dochodem uważany jest za niezależny czynnik ryzyka POChP. Wykazano, że niski status społeczno-ekonomiczny wpływa na szybsze nasilanie się objawów choroby, pogorszenie

parametrów czynnościowych płuc oraz ograniczenie aktywności fizycznej i konieczność przyjmowania większych dawek leków [8].

1.2.4. Czynniki genetyczne

Szczególne znaczenie przypisuje się wrodzonemu niedoborowi alfa-1 antytrypsyny (AAT). Występowanie klasycznej formy niedoboru AAT określa się na 1:1500-3500 żywo urodzonych dzieci. Przebieg kliniczny u chorych dorosłych z niedoborem AAT może być różny i wyrażać się rozedmą płuc o wczesnym początku, objawową postacią POChP, astmą oskrzelową z niecałkowicie odwracalną obturacją dróg oddechowych oraz rozstrzeniami oskrzeli o nieustalonej etiologii [9].

1.2.5. Przewlekłe zapalenie oskrzeli.

Rozpowszechnienie przewlekłego zapalenia oskrzeli (PZO) jest większe wśród chorych na POChP. Dotyczy 42% chorych czynnie palących papierosy, 26% byłych palaczy i 22% osób nigdy nie palących papierosów. PZO stanowi przyczynę przewlekłego kaszlu z wykrztuszaniem wydzieliny oskrzelowej i częstszych wybudzeń w czasie snu, prowadzi do postępującej obturacji dróg oddechowych i pogorszenia jakości życia oraz wpływa na zwiększenie liczby zaostrzeń choroby i śmiertelność wśród chorych [10].

1.2.6. Zakażenia.

Nawracające infekcje oskrzelowo-płucne mają znaczenie w zaostrzeniach POChP, natomiast ich rola w rozwoju choroby nie jest do końca ustalona. Na przykład infekcja wirusem HIV może przyspieszać rozwój rozedmy, a gruźlica stanowi czynnik ryzyka POChP. Czynnikiem ryzyka jest również przewlekłe zapalenie oskrzeli u młodych palaczy tytoniu. Mikroorganizmem związanym z ciężkimi zaostrzeniami choroby wymagającymi hospitalizacji jest *Pseudomonas aeruginosa*, jednak znaczenie tego patogenu w rozwoju POChP nie zostało jednoznacznie wyjaśnione [11, 12].

1.2.7. Wiek i płeć.

Wiek jest często wskazywany jako czynnik ryzyka rozwoju POChP. Nie jest do końca jasne, czy wiek jest niezależnym czynnikiem ryzyka, czy też powinien być traktowany jako wykładnik kumulacji wszystkich czynników szkodliwych mających wpływ na rozwój choroby. W przeszłości większość badaczy zajmujących się tym zagadnieniem uważała, że

zachorowalność i umieralność na chorych na POChP jest większa w populacji mężczyzn niż kobiet. Na podstawie nowszych doniesień pochodzących z krajów rozwijających się dowiedziono, że zachorowalność na POChP wśród obu płci jest niemal jednakowa. Wynika to najprawdopodobniej ze zmieniających się wzorców palenia tytoniu [13].

1.2.8. Wzrost i rozwój płuc.

Procesy fizjologiczne zachodzące w ciąży, przy porodzie oraz w okresie dzieciństwa i dojrzewania wpływają na prawidłowy rozwój płuc. Wykazano, że nawracające infekcje dolnych dróg oddechowych, szczególnie do 3 roku życia mogą nieodwracalnie uszkadzać obwodowe struktury płuc prowadząc do trwałego upośledzenia czynności wentylacyjnej już w wieku 20-24 lat, kiedy to rezerwy oddechowe płuc są największe. Niska masa urodzeniowa noworodka oraz nawracające zakażenia dróg oddechowych w dzieciństwie okazały się niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju POChP i zgonu chorych dorosłych [12, 13].

1.3. Rozpoznanie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Rozpoznanie choroby zostaje postawione na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, badania spirometrycznego oraz badania radiologicznego klatki piersiowej. POChP należy podejrzewać szczególnie u osób > 40 roku życia, palących przez wiele lat papierosy lub narażonych na środowiskowe zanieczyszczenia powietrza, które zgłaszają kaszel z wykrztuszaniem płwociny (zazwyczaj w godzinach rannych). Chorzy skarżą się na postępującą duszność, początkowo podczas wysiłku, a w zaawansowanych stadiach choroby także spoczynkową. Nadmierny wysiłek oddechowy może doprowadzać do niedoboru masy i kacheksji. W przebiegu POChP dochodzi do wystąpienia zaostrzeń, szczególnie w okresie jesienno-zimowym. Zaostrzenia cechują się nasileniem duszności i kaszlu z odkrztuszaniem większych niż zwykle objętości wydzieliny. W okresie zaostrzeń wydzielina zmienia się ze śluzowej na śluzowo-ropną lub ropną.

W badaniu przedmiotowym stwierdza się: wdechowe ustawienie klatki piersiowej, osłabienie szmeru pęcherzykowego oraz furczenia i świsty wydechowe o nasileniu zależnym od ciężkości zaostrzenia. W zaawansowanych stadiach choroby oraz podczas zaostrzeń może być widoczna praca dodatkowych mięśni wdechowych oraz wydech przez „zasznurowane usta” i sinica. Możliwy jest utrudniony kontakt z chorym, wystąpienie zaburzeń funkcji poznawczych i objawy neurologiczne zależne od stopnia i czasu trwania niedotlenienia oraz kwasicy oddechowej.

Radiogram klatki piersiowej może być prawidłowy lub wykazywać zwiększoną przejrzystość pól płucnych. Stwierdzić można zmniejszenie rysunku naczyniowego na obwodzie płuc i płaskie ustawienie kopuł przepony.

Gazometria krwi włosniczkowej arterializowanej lub tętnicznej powinna być wykonana u wszystkich chorych z $FEV_1 < 50\%$ wartości należnej oraz u chorych z objawami przewlekłej prawokomorowej niewydolności serca.

Badanie spirometryczne jest podstawowym badaniem czynnościowym układu oddechowego służącym do rozpoznawania POChP, określenia stopnia ciężkości obturacji oskrzeli, oceny ryzyka wystąpienia zaostrzeń i rokowania. Kryterium diagnostycznym dla POChP jest obniżenie wartości wskaźnika FEV_1/VC lub FEV_1/FVC poniżej dolnej granicy normy wg. PTChP lub 0,7 wg. GOLD po podaniu krótkodziałającego leku rozszerzającego oskrzela (β -2 mimetyk krótkodziałający). Stopień zaawansowania obturacji określa wartość FEV_1 [12].

Nowy podział zaawansowania choroby oparty został nie tylko o stopień obturacji oskrzeli, ale też stopień nasilenia duszności i innych objawów POChP oraz ocenę ryzyka wystąpienia zaostrzeń [13].

1.4. Fenotypy przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest chorobą heterogenną, wykazującą zarówno cechy płucne jak i pozapłucne. Aktualna uwaga towarzystw naukowych na świecie skupiona jest na klasyfikowaniu chorych na POChP na podrupy fenotypów w celu określenia optymalnego leczenia i poprawy wyników terapii [14]. Zaproponowane pojęcie fenotypu POChP to pojedyncza cecha lub kombinacja cech choroby opisująca różnice pomiędzy chorymi, które odnoszą się do objawów, liczby zaostrzeń, odpowiedzi na leczenie, progresji choroby i zgonu [15, 16].

1.4.1. Przewlekłe zapalenie oskrzeli.

Przewlekłe zapalenie oskrzeli charakteryzuje kaszel z wykrztuszaniem wydzieliny oskrzelowej, utrzymujący się ponad 3 miesiące w okresie co najmniej 2 kolejnych lat. Objawy związane są z nasileniem procesu zapalnego w oskrzelach, a także kolonizacją bakteryjną

i nawracającymi infekcjami dolnych dróg oddechowych. Częściej dochodzi do zaostrzeń choroby wymagających intensyfikacji leczenia. U części chorych stwierdza się hipoksemię i hiperkapnię, polycytemię oraz nadciśnienie płucne. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (TKWR) może uwidocznic zgrubienia ścian oskrzeli [16, 17].

1.4.2. Rozedma płuc.

Chorzy z fenotypem rozedmowym POChP, charakteryzują się zwiększonym wysiłkiem oddechowym spowodowanym odczuwaniem większej duszności i nierzadko prowadzącym do niedoborów masy ciała. Wartości parametrów spirometrycznych, szczególnie FEV₁ mogą być znacznie obniżone, podobnie jak DLCO. Zwiększone wartości czynnościowej pojemności zalegającej (FRC) świadczą o dynamicznym rozdęciu płuc. Badaniem umożliwiającym określenie zaawansowania, rozmieszczenia i typu zmian rozedmowych jest TKWR [18].

1.4.3. Częste zaostrzenia POChP.

Częste zaostrzenia POChP określane ≥ 2 na rok wpływają negatywnie na jakość życia chorych, zwiększają śmiertelność i powodują pogorszenie funkcji płuc. Wyrazem tego stanu są gorsze wyniki uzyskane w skali mMRC i BODE oraz w teście CAT i szybszy roczny spadek wartości FEV₁. Ten fenotyp POChP związany jest z wysokim ryzykiem rozwoju choroby refluksowej przełyku. Przeważają w nim chorzy z PZO i rozstrzeniami oskrzeli [19, 20].

1.4.4. POChP i rozstrzenie oskrzeli.

Rozstrzenia oskrzeli powstają w wyniku przewlekłego zapalenia i/lub nawracających infekcji dróg oddechowych. W tej grupie chorych przeważają rozstrzenie cylindryczne (72%-90%), stwierdzone zwykle w przypadkowych częściach płuc (52%-81%) i obustronnie (52%-67%). Rozstrzenie mogą obejmować środek zrazika, cały zrazik płucny lub występować w lokalizacji okołoprzegrodowej. Większa częstość występowania rozstrzeni oskrzeli związana jest ze starszym wiekiem chorych oraz płcią męską i jest szczególnie wysoka w zaawansowanych stadiach choroby. Fenotyp ten charakteryzuje się zwiększonym wytwarzaniem i wykrztuszaniem płwociny, częstymi zaostrzeniami oraz ciężką obturacją oskrzeli i najczęściej złym rokowaniem. Diagnostyka rozstrzeni oskrzeli, ich lokalizacji i zaawansowania jest oparta o badanie TKWR [21].

1.4.5. Szybki roczny spadek FEV₁.

Szybki roczny spadek wartości FEV₁ jest powiązany z większą chorobowością oraz częstszymi zaostrzeniami wymagającymi hospitalizacji i wyższą umieralnością chorych. Uważa się, że roczny spadek FEV₁ powyżej 40 ml charakteryzuje fenotyp POChP o szybkim spadku FEV₁. Rozpoznanie tego fenotypu wymaga powtarzania pomiarów spirometrycznych w okresie 2-3 lat [16].

1.4.6. Współwystępowanie POChP i astmy.

Częstość fenotypu POChP z cechami astmy wg szacunkowych danych epidemiologicznych określa się na 13%-23%. Fenotyp ten charakteryzuje się utrwaloną obturacją oskrzeli o zmiennej odwracalności ze współwystępowaniem objawów charakterystycznych dla astmy oraz dobrą odpowiedzią na leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami (wGKS). Rozwijają się częściej u chorych na astmę palących papierosy oraz astmatyków nigdy nie palących, u których doszło do remodelingu oskrzeli i utrwalenia obturacji. W przypadku pierwszych chorych dominują objawy przypominające POChP z przewagą zapalenia neutrofilowego. W przypadku drugich chorych współistnieją choroby alergiczne i atopia, przede wszystkim alergiczny nieżyt nosa, nadreaktywność oskrzeli z podwyższonym poziomem przeciwciała IgE w surowicy, a także eozynofilią we krwi obwodowej lub płwocinie. Zalecenia hiszpańskie definiują ten fenotyp koniecznością występowania 2 kryteriów dużych lub 1 dużego i 1 małego.

Do kryteriów dużych zalicza się:

- rozpoznanie astmy przed ukończeniem 40 roku życia,
- obecność eozynofilii w płwocinie lub w krwi obwodowej,
- zwiększoną odpowiedź na leki rozszerzające oskrzela ze wzrostem FEV₁ > 400ml albo 15%.

Do kryteriów małych zalicza się :

- podwyższony poziom IgE,
- atopię,
- przynajmniej dwie dodatnie próby rozkurczowe w wywiadzie [16].

1.4.7. Kacheksja.

Częstość występowania zaniku mięśni w przebiegu POChP mieści się w zakresie 15-40% w zależności od stadium zaawansowania choroby. Zanik mięśni szkieletowych zaburza ich funkcję, wpływa na zmniejszenie zdolności do wysiłku i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia. Stanowi także czynnik determinujący umieralność, niezależnie od stopnia obturacji oskrzeli. Zanik mięśni w przebiegu POChP został określony jako zmniejszenie beztłuszczowej masy całego ciała (FFM- fat free mass) oraz jako specyficzne FFM na poziomie kończyn. Redukcja FFM całego ciała i tułowia jest bardziej widoczna u chorych z fenotypem rozedmy, podczas gdy FFM kończyn nie różni się między fenotypami [22].

1.4.8. Eozynofilia w płwocinie lub w krwi obwodowej.

Fenotyp eozynofilowy POChP charakteryzuje się podwyższonym odsetkiem eozynofilów w płwocinie i krwi obwodowej. Chorzy o tym fenotypie dobrze reagują na działanie wGKS, co w znacznym stopniu zmniejsza ryzyko zaostrzeń choroby [23].

1.4.9. Niedobór $\alpha 1$ antytrypsyny.

Niedobór alfa-1 antytrypsyny (AAT) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie. Charakteryzuje się złym rokowaniem, prowadząc do szybko postępujących i nieodwracalnych zmian w układzie oddechowym. Szacuje się, że rozedma płuc spowodowana wrodzonym niedoborem AAT dotyczy 1-2% chorych. Przebieg choroby może się znacząco różnić w grupie chorych o takim samym fenotypie [9].

1.5. Leczenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Podstawowym celem leczenia POChP jest spowolnienie postępu choroby, zmniejszenie objawów wpływających na pogorszenie jakości życia, zapobieganie i leczenie zaostrzeń oraz powikłań. Zasadniczym elementem postępowania terapeutycznego obejmującym chorych w każdym stadium zaawansowania choroby jest zaprzestanie palenia tytoniu. W niektórych przypadkach zahamowanie procesu chorobowego można uzyskać przez wyeliminowanie ze środowiska szkodliwych pyłów i gazów.

W leczeniu POChP należy rozróżnić leczenie przewlekłe oraz leczenie zaostrzeń choroby. Leczenie przewlekłe łagodzi objawy, poprawia jakość życia i drożność oskrzeli,

zmniejsza liczbę i częstość zaostrzeń oraz może ograniczyć roczny spadek FEV₁. Rozpoczynając leczenie należy się kierować kategoryzacją wg wytycznych GOLD 2018 (Tabela 1). Zaleca się długotrwałe stosowanie leczenia podtrzymującego, nie przerywanie i nie zmniejszanie intensywności leczenia podtrzymującego po uzyskaniu poprawy stanu chorego [12].

Tabela 1. Leczenie farmakologiczne w zależności od kategorii POCHP wg wytycznych GOLD 2018 [13].

| Kategoria POCHP | Perwszy wybór terapii | Drugi wybór terapii | Leczenie alternatywne |
|-----------------|---------------------------------|---|-----------------------|
| A | SABA doraźnie lub SAMA doraźnie | LABA lub LAMA lub SABA i SAMA | |
| B | LABA lub LAMA | LABA i LAMA | SABA i/lub SAMA |
| C | LAMA | LAMA i LABA lub LABA i wGKS | SABA i/lub SAMA |
| D | LAMA | LAMA + LABA lub LABA+ wGKS lub LAMA + LABA + wGKS lub LABA + LAMA+wGKS + inh-PDE4 lub LABA + LAMA+wGKS + + makrolid | SABA i/lub SAMA |

W każdej z kategorii POChP zaleca się stosowanie terapii antynikotynowej i/lub szczepień przeciw grypie.

Lekami stosowanymi w leczeniu POChP są:

- leki rozszerzające oskrzela

- wziewne glikokortykosteroidy
- inhibitory fosfodiesterazy 4

1.5.1. Leki rozszerzające oskrzela.

1.5.1.1. Leki przeciwmuskarynowe (wziewne cholinolityki).

Zasada działania cholinolityków polega na blokowaniu receptorów muskarynowych M1, M2, M3.

- bromek ipratropium – lek o szybkim początku działania (15 minut) i działaniu krótkotrwałym (szczyt działania po 1-2 godzinach od podania, trzymuje się do 6-8 godzin (SAMA);
- bromek tiotropium – względnie selektywny, o długim początku działania (30 minut) i długotrwałym działaniu (ponad 24 godziny), blokuje receptor M3 (LAMA)
- bromek aklidynium – wykazuje co najmniej 12 godzinne działanie – stosowany 2 x dziennie (LAMA)
- bromek glikopironium – działa przez ponad 24 godziny – stosowany 1 x dziennie (LAMA)

Według zaleceń GOLD leki z grupy SAMA są stosowane:

- w kategorii A jako lek pierwszego wyboru do podawania doraźnie
- w kategorii B jako leczenie alternatywne w monoterapii lub w skojarzeniu z SABA
- w kategorii C jako leczenie alternatywne w monoterapii lub w skojarzeniu z SABA
- w kategorii D jako leczenie alternatywne w monoterapii lub w skojarzeniu z SABA [13].

Leki z grupy LAMA są rekomendowane wg zaleceń GOLD:

- w kategorii A jako lek drugiego wyboru w monoterapii
- w kategorii B jako lek pierwszego wyboru w monoterapii oraz jako lek drugiego wyboru w skojarzeniu z LABA
- w kategorii C jako lek pierwszego wyboru oraz jako lek drugiego wyboru w skojarzeniu z LABA
- w kategorii D jako lek pierwszego wyboru lub w skojarzeniu z LABA oraz jako u chorych z częstymi zaostrzeniami w skojarzeniu z LABA i wGKS [13].

1.5.1.2. β_2 -mimetyki.

Działanie β_2 -mimetyków polega na rozkurczaniu mięśni gładkich oskrzeli i zapobieganiu skurczowi wskutek pobudzenia receptorów adrenergicznych typu B_2 przez blokowanie cyklicznej adenylowej. Dochodzi do wzrostu wewnątrzkomórkowego cyklicznego AMP w komórkach docelowych. Dodatkowym działaniem β_2 -mimetyków jest poprawa transportu śluzowo-rzęskowego oraz zwiększanie dostępności białka wiążącego steroidy.

Krótko działające β_2 -mimetyki w postaci wziewnej są selektywnymi agonistami receptorów β_2 adrenergicznych. Powinny być stosowane doraźnie w formie monoterapii w każdej kategorii zaawansowania POChP lub w skojarzeniu z SAMA. Do leków tej grupy należą fenoterol i salbutamol.

Leki z grupy β_2 -mimetyków o długim czasie działania stosowane są w każdej kategorii POChP:

- w kategorii A u chorych zgłaszających duszność są zalecane jako leki drugiego wyboru.
- stosowane w monoterapii jako leki pierwszego wyboru (w kategorii B) lub w skojarzeniach z LAMA lub z GKS wziewnym (w kategorii C i D). Wyróżniamy preparaty o szybkim początku działania (formoterol), opóźnionym czasie działania (salmeterol) oraz szybkim początku i ultra długim czasie działania (indakaterol). Wyniki najnowszych badań wskazują, że zastosowanie długo działającego cholinolityku (glikopironium) z ultra długo działającym β_2 -mimetykiem (indakaterol) w istotny sposób poprawia czynność płuc wyrażoną wzrostem FEV₁.

1.5.1.3. Teofilina.

Jest lekiem z grupy metyloksantyn. Mechanizm działania rozkurczowego jest złożony i nie do końca poznany. W wyniku nieselektywnego hamowania fosfodiesterazy dochodzi do wzrostu wewnątrzkomórkowego cAMP w komórkach docelowych. Drugim mechanizmem działania jest blokowanie receptorów adenozynowych. Teofilina być podawana jako lek alternatywny we wszystkich kategoriach POChP. Leczenie skojarzone z lekami rozszerzającymi oskrzela z innych grup leków zwiększa wartość FEV₁, wpływając korzystnie na efekt terapeutyczny [12].

1.5.1.4. Glikokortykosteroidy.

Nie ma zaleceń do stosowania glikokortykosteroidów doustnych w leczeniu przewlekłym POChP. Leki z tej grupy mogą być stosowane w zaostrzeniach choroby. Regularne przyjmowanie dużych dawek wGKS u chorych w ciężkim i bardzo ciężkim stopniu zaawansowania POChP, u których występują częste zaostrzenia (≥ 2 w ciągu roku) przynosi korzyści pod postacią poprawy jakości życia i zmniejszenia liczby zaostrzeń. Wziewne GKS nie wpływają na zmniejszenie umieralności i tempa rocznego spadku FEV₁ [24]. Powinny być stosowane w skojarzeniu z LABA w kategorii C u chorych zaostrzeniami mimo leczenia I rzutu i w grupie D zaawansowania POChP w skojarzeniu z LABA i LAMA albo LABA u chorych z zaostrzeniami mimo leczenia [13].

1.5.1.5. Inhibitory fosfodiesterazy 4.

Leki te hamują wewnątrzkomórkowe przekazywanie sygnałów w komórkach immunologicznie kompetentnych, komórkach zapalnych, miocytach i neurocytach. Skutkiem ich działania jest zmniejszenie rekrutacji i aktywacji komórek zapalnych. Inhibitorem drugiej generacji zarejestrowanym w leczeniu POChP jest roflumilast.

W skojarzeniu z LABA, LAMA i wGKS zwiększa wartość FEV₁ i redukuje częstość zaostrzeń u pacjentów z ciężką obturacją oskrzeli i dominacją objawów przewlekłego zapalenia oskrzeli [13].

1.5.1.6. Mukolityki.

Leczenie długotrwałe może odnosić korzyści w grupie chorych z częstymi i długotrwałymi zaostrzeniami POChP [13].

1.5.1.7. Antybiotyki.

Nie ma wskazań do profilaktycznego stosowania antybiotyków u chorych na POChP, aczkolwiek w ostatnim czasie opublikowano wyniki badań, które wskazują, że systematyczne stosowanie antybiotyków makrolidowych może zmniejszać liczbę zaostrzeń choroby [25].

1.5.2. Leczenie tlenem.

Gazometria krwi tętniczej jest podstawowym badaniem przy podejmowaniu decyzji o konieczności leczenia tlenem. Bezwzględne wskazanie do tlenoterapii stanowi wartość ciśnienia parcjalnego tlenu - $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$. W przypadku chorych bez stwierdzonej hiperkapnii dąży się do utrzymania wartości $\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$. U pacjentów hiperkapnią, w szczególności przy wartościach $\text{PaCO}_2 > 55 \text{ mmHg}$ osiągnięcie tego celu może się okazać trudne. Wskazaniem do długotrwałego domowego leczenia tlenem (DLT) jest utrzymująca się znaczna hipoksemia w stabilnym okresie choroby mimo zastosowania optymalnego leczenia farmakologicznego. Kryteria kwalifikacji do DLT obejmują:

- $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$ lub
- $\text{PaO}_2 56-59 \text{ mmHg}$, jeśli spełniony jest jeden z poniższych warunków
 1. radiologiczne cechy nadciśnienia płucnego
 2. ultrasonograficzne cechy nadciśnienia płucnego
 3. poliglobulia

POChP jest przewlekłą chorobą układu oddechowego, w której potwierdzono korzystne działania DLT (powyżej 15 godzin/dobę) wyrażone stabilizacją nadciśnienia płucnego, redukcją poliglobulii, poprawą tolerancji wysiłku i parametrów mechaniki oddychania oraz poprawą stanu emocjonalnego i wydłużeniem życia [25].

1.5.3. Leczenie chirurgiczne.

1.5.3.1. Wycięcie pęcherzy rozedmowych.

Zabieg polega na usunięciu dużego pęcherza rozedmowego, który nie bierze udziału w wentylacji i uciska sąsiadujący miąższ płucny. W większości przypadków dochodzi do zmniejszenia duszności i poprawy czynności płuc [27].

1.5.3.2. Operacyjne zmniejszenie objętości płuc (OZOP).

Operacja zmniejsza rozdęcie płuc, zwiększa efektywność mechaniczną mięśni wdechowych i poprawia wielkość przepływu wydechowego. W ciągu 6 miesięcy po zabiegu obserwuje się zmniejszenie objętości zalegającej- RV (residual volume), zwiększenie pojemności życiowej- VC (vital capacity) i natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej- FEV₁ (forced expiratory volume in one second), zmniejszenie duszności

wysiłkowej oraz poprawę wartości PaO₂. Zabieg wykonywany wg ściśle określonych wskazań i dotyczy wybranej grupy chorych na POChP [28].

1.5.3.3. Bronchoskopowe zmniejszanie objętości płuc.

Zabieg wykonywany jest w przypadku zaawansowanej, heterogennej rozedmy płuc. Polega na wprowadzeniu do wybranych oskrzeli zastawek, które powodują wypływ powietrza z obszarów płuca położonych dystalnie w stosunku do zastawki i zapobiegają napływaniu do tych obszarów nowych partii powietrza. Dochodzi do zmniejszenia objętości zaopatrzonej w zastawki części płuca i w konsekwencji do poprawy parametrów wentylacyjnych i zwiększenia tolerancji wysiłku. Zmniejszenie objętości płuc uzyskać można także przez wprowadzenie do wybranych oskrzeli metalowych spirali [29, 30].

1.5.3.4. Przeszczepianie płuc.

W przypadku chorych ze znacznej zaawansowaną chorobą, po wyczerpaniu wszystkich możliwości leczenia rozważyć należy przeszczepienie płuca. Zabieg poprawia jakość życia i sprawność fizyczną. Średnia długość życia po przeszczepieniu jednego płuca wynosi 5 lat, a w przypadku przeszczepienia obu płuc 7 lat [13].

1.5.4. Rehabilitacja medyczna.

Podstawowym celem rehabilitacji pulmonologicznej jest zmniejszenie objawów choroby, poprawa jakości życia oraz zwiększenie fizycznego i emocjonalnego uczestnictwa w życiu codziennym. Chorzy na POChP niezależnie od stopnia zaawansowania choroby odnoszą wymierne korzyści z rehabilitacji oddechowej. Odpowiedni dobór dostępnych form rehabilitacji do rutynowego leczenia farmakologicznego u chorych na POChP przyczynia się do poprawy efektów terapii, w tym między innymi do zmniejszenia częstości zaostrzeń [12].

1.5.5. Nieinwazyjna wentylacja mechaniczna.

Wskazaniem do stosowania nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej (NWM) jest zaostrzenie POChP przebiegające z niewyrównaną kwasicy oddechową. Nie ma aktualnie wskazań do rutynowego stosowania NWM w leczeniu przewlekłym POChP [12, 31].

1.5.6. Inwazyjna wentylacja mechaniczna.

Inwazyjna wentylacja mechaniczna (IWM) powinna być rozważona u chorych, u których leczenie zaostrzenia choroby z użyciem NWM zakończyło się niepowodzeniem lub w przypadku których NWM jest przeciwwskazana. Kwalifikując pacjenta do IWM należy uwzględnić następujące czynniki: potencjalną odwracalność przyczyny powodującej zaostrzenie POChP, decyzję chorego wynikającą z jakości życia w okresie poprzedzającym zaostrzenie oraz dostępność intensywnej opieki medycznej [32].

2. CELE PRACY.

Cel główny pracy

Celem głównym pracy było określenie występowania zależności pomiędzy zaburzeniami czynnościowymi układu oddechowego a zaawansowaniem zmian morfologicznych płuc w obrazie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości.

Cele cząstkowe pracy

1. Określenie typu, rozmieszczenia i zaawansowania zmian morfologicznych płuc na podstawie obrazów tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości.
2. Wyodrębnienie w oparciu o TKWR i system punktowy Bhalla podstawowych fenotypów POChP.
3. Określenie typu i stopnia ciężkości zaburzeń wentylacji płuc w oparciu o badania czynnościowe układu oddechowego.
4. Wykazanie zależności pomiędzy zaawansowaniem choroby i stopniem obturacji oskrzeli a nasileniem zmian oskrzelowo-płucnych w TKWR i prognozowanym czasem przeżycia.
5. Wyodrębnienie wskaźników i parametrów czynnościowych patognomicznych dla określonych zmian morfologicznych płuc w TKWR i fenotypów POChP.

3. MATERIAŁ I METODY BADAŃ.

3.1. Populacja badana.

Badaniem objęto 71 chorych (42 mężczyzn i 29 kobiet) z rozpoznaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w różnym stopniu ciężkości obturacji dróg oddechowych (GOLD od 1 do 4) oraz zakwalifikowanych do grupy A, B, C lub D zaawansowania choroby. Badania przeprowadzono w Klinice Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu oraz Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Koninie, w okresie od stycznia 2017 do maja 2018 roku. Kwalifikację pacjentów do badania przeprowadzono w oparciu o aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia POChP. Każdy chory został poddany badaniu podmiotowemu i przedmiotowemu, zostały zebrane dane demograficzne (płeć, wiek) oraz wzrost, masa ciała, liczba zaostrzeń choroby i hospitalizacji w okresie ostatnich 12 miesięcy.

Uchwałą Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu nr 998/15 z dn. 05 listopada 2015 r. uzyskano zgodę na przeprowadzenie badań. Dane osobowe chorych są chronione zgodnie z obowiązującą na terenie Polski Ustawą o Ochronie Danych Osobowych (Dz.U. 97.133.883). Uchwałą Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu nr 202/17 z dn. 02 lutego 2017 r. uzyskano zgodę na zmianę tytułu pracy.

3.2 Metody badawcze.

3.2.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe.

Ocena stanu klinicznego pacjentów została przeprowadzona w oparciu o wywiad i badanie przedmiotowe zgodnie z wzorem historii choroby obowiązującym w Klinice Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej UM w Poznaniu, z uwzględnieniem liczby zaostrzeń i hospitalizacji w okresie ostatnich 12 miesięcy, chorób współistniejących i stosowanego leczenia. Uwzględniono następujące kryteria wyłączenia chorych z badania: przebyty zawał serca, cukrzyca, choroba nowotworowa i niewydolność nerek. Przy użyciu wagi lekarskiej, wykonywano pomiary masy ciała i wzrostu z dokładnością do 0,1 kg oraz 1 cm i wyliczano wskaźnik masy ciała (body mass index – BMI), według wzoru: $[\text{masa ciała}(\text{kg})]/[\text{wzrost}(\text{m})]^2$. Stan odżywienia chorych określono wg klasyfikacji WHO z 2000 roku [33].

3.2.2. Badanie spirometryczne.

Pomiary spirometryczne wykonywane przy użyciu spirometru FlowScreen Jaeger obejmowały następujące wskaźniki i parametry: $FEV_1\%FVC$ - stosunek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej do natężonej pojemności życiowej, $FEV_3\%FVC$ - stosunek natężonej objętości wydechowej w trzeciej sekundzie do natężonej pojemności życiowej, $FEV_1\%pred.$ - stosunek wartości natężonej objętości wydechowej w pierwszej sekundzie do wartości należnej, $FVC\%pred.$ - stosunek natężonej pojemności życiowej do wartości należnej, Kryterium rozpoznania obturacji oskrzeli stanowiła wartość wskaźnika $FEV_1\%FVC < 5$ percentyla [34, 35]. Zaawansowanie obturacji dróg oddechowych u chorych na POChP określono na podstawie wartości $FEV_1\%pred.$ zgodnie z zaleceniami GOLD. Wyróżniono następujące stopnie ciężkości obturacji dróg oddechowych: łagodny ($FEV_1 \geq 80\%pred.$), umiarkowany ($50\% \leq FEV_1 < 80\%pred.$), ciężki ($30\% \leq FEV_1 < 50\%pred.$) i bardzo ciężki ($FEV_1 < 30\%pred.$). Wartości należne wskaźnika $FEV_3\%FVC$ i dolnej granicy normy (LLN) zostały określone przez Hansen i wsp. w 2006 r i zawarte w trzeciej krajowej bazie danych badań zdrowotnych i żywieniowych (NHANES III - The Third National Health and Nutrition Examination Survey). Przewidywana wartość wskaźnika FEV_3/FVC dla mężczyzn została obliczona na podstawie wzoru: $100,63 - (0,1692 * \text{wiek})$ i LLN: $95,00 - (0,1692 * \text{wiek})$. Wartości FEV_3/FVC i LLN dla kobiet określono odpowiednio według wzoru: $102,41 - (0,1826 * \text{wiek})$ i $96,56 - (0,1826 * \text{wiek})$ [36]. Wartości MEF_{25} , MEF_{50} , MEF_{75} i $MMEF$ nie były przedmiotem analizy. W celu określenia wartości należnych w grupie chorych powyżej 70 roku życia zastosowano metodę ekstrapolacji wartości należnych. Stosunek wartości zmierzonych wybranych parametrów do wartości należnych wyrażono w procentach.

3.2.3. Pletyzmografia całego ciała.

Badanie pletyzmograficzne (Bodypletyzmoğraf Jaeger) umożliwiło pomiar średniej wielkości całkowitego oporu dróg oddechowych (R_{tot}), całkowitej pojemności płuc (TLC), objętości zalegającej (RV) i wewnątrzplatkowej objętości gazu (ITGV). Górną granicę normy dla R_{tot} powyżej, której całkowity opór dróg oddechowych jest podwyższony określono na $0,3 \text{ kPa/L/s}^{-1}$, dla pozostałych parametrów wyznaczono zakres normy pomiędzy wartościami > 5 i < 95 percentyla [37].

3.2.4. Pomiar czynnościowej pojemności zalegającej- FRC i zdolności dyfuzyjnej płuc-DLCO.

Pomiary zdolności dyfuzyjnej płuc (DLCO) przeprowadzono metodą pojedynczego oddechu, z użyciem mieszaniny gazów (0,3% CO, 10% He, 21% O₂) zgodnie z rekomendacjami European Respiratory Society i American Thoracic Society (ERS/ATS). Na podstawie uzyskanych wartości pomiarów DLCO chorzy zostali zakwalifikowani do jednego z trzech stopni zaburzeń dyfuzji: łagodnego ($60\%pred. < DLCO < DGN$, umiarkowanego ($40\%pred. \leq DLCO \leq 60\%pred.$) i ciężkiego ($DLCO < 40\%pred.$). Pomiarów czynnościowej pojemności zalegającej (FRC) dokonano w układzie zamkniętym z wykorzystaniem niedyfundującego przez błonę pęcherzykowo-włośniczkową helu (He) jako gazu wskaźnikowego. Podczas oddychania mieszaniną gazów analizator przeprowadzał pomiary stężeń He w kabinie. Określenie początkowego i końcowego stężenia He oraz jego objętości umożliwiło wyliczenie wartości czynnościowej pojemności zalegającej [35].

3.2.5. Test 6- minutowego chodu.

Test 6- minutowego chodu wykonywano i oceniano zgodnie z aktualnymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) [38]. W okresie poprzedzającym badanie oraz bezpośrednio po jego zakończeniu przeprowadzano pomiar ciśnienia tętniczego krwi, częstości tętna, saturacji i określano nasilenie duszności w skali Borga (Tabela 2) [39]. Podczas badania stosowano komunikaty motywacyjne, a przebyty przez pacjenta dystans określano w metrach.

Tabela 2. Zmodyfikowana skala Borga [39].

| Stopień | Zmęczenie |
|---------|-----------------------|
| 0 | Nieodczuwalne |
| 0,5 | bardzo, bardzo lekkie |
| 1 | bardzo małe |
| 2 | Małe |
| 3 | Średnie |
| 4 | dość duże |
| 5 | Duże |
| 6 | bardzo duże |
| 7 | |
| 8 | |
| 9 | bardzo, bardzo duże |
| 10 | Maksymalne |

3.2.6. Zaktualizowana ocena ABCD zaawansowania POChP.

Zastosowanie zaktualizowanej oceny POChP uwzględniającej ocenę stopnia obturacji dróg oddechowych, nasilenie duszności (kwestionariusz mMRC- Modified British Research Council Questionnaire) (Tabela 3) oraz występowanie określonych objawów (test CAT - COPD Assessment Test) (Tabela 4) i przebytych zaostrzeń choroby umożliwiło przyporządkowanie chorych do jednej z grup A, B, C lub D zaawansowania POChP [1] :

- grupa A – niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby – chorzy z niewielką dusznością ($mMRC \leq 1$) lub łagodnymi objawami choroby ($CAT < 10$) oraz łagodną lub umiarkowaną obturacją ($FEV_1 \geq 50\%$ wartości należnej) i/lub najwyżej 1 zaostrzeniem w ciągu ostatnich 12 miesięcy,
- grupa B – niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby – chorzy z nasiloną dusznością ($mMRC \geq 2$) lub nasilonymi objawami choroby ($CAT > 10$) oraz łagodną lub umiarkowaną obturacją ($FEV_1 \geq 50\%$ wartości należnej) i/lub najwyżej 1 zaostrzeniem w ciągu ostatnich 12 miesięcy,
- grupa C – wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby – chorzy z niewielką

dusznością ($mMRC \leq 1$) lub łagodnymi objawami choroby ($CAT < 10$) oraz ciężką obturacją ($FEV_1 < 50\%$ wartości należnej) i ≥ 2 zaostrzeniami w ciągu ostatnich 12 miesięcy i/lub co najmniej 1 hospitalizacją z powodu zaostrzenia POChP,

- kategoria D – wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby – chorzy z nasiloną dusznością ($mMRC \geq 2$) lub nasilonymi objawami choroby ($CAT > 10$) oraz ciężką obturacją ($FEV_1 < 50\%$ wartości należnej) i ≥ 2 zaostrzeniami w ciągu ostatnich 12 miesięcy i/lub co najmniej 1 hospitalizacją z powodu zaostrzenia POChP.

Tabela 3. Zmodyfikowana skala duszności według Modified British Medical Research Council (mMRC) [1].

| Poziom nasilenia duszności | Okoliczności występowania duszności |
|----------------------------|--|
| Stopień 0 | Odczuwam duszność tylko podczas intensywnego wysiłku |
| Stopień 1 | Dostaję zadyszki idąc szybko w terenie płaskim lub podczas wchodzenia na niewielkie wzniesienie |
| Stopień 2 | Z powodu duszności chodzę wolniej w terenie płaskim niż osoby w moim wieku, lub muszę się zatrzymać dla złapania oddechu kiedy idę we własnym tempie w terenie płaskim |
| Stopień 3 | Zatrzymuję się dla złapania oddechu po przejściu około 100 m lub po kilkuminutowym spacerze w terenie płaskim |
| Stopień 4 | Odczuwam zbyt dużą duszność aby opuszczać dom lub jest mi duszno po rozebraniu się |

Tabela 4. Test oceny przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (CAT - COPD Assessment Test) [1].

| Brak objawów | Ocena objawów przez chorego | Objawy | Liczba punktów |
|---|-----------------------------|---|----------------|
| Nigdy nie kaszlę | 0 1 2 3 4 5 | Kaszlę cały czas | |
| W ogóle nie mam zalegania płwociny (śluzu) w oskrzelach | 0 1 2 3 4 5 | Moje oskrzela są całkowicie wypełnione płwociną (śluzem) | |
| W ogóle nie odczuwam ucisku w klatce piersiowej | 0 1 2 3 4 5 | Odczuwam silny ucisk w klatce piersiowej | |
| Nie mam zadyszki, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na półpiętro | 0 1 2 3 4 5 | Mam silną zadyszkę, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na półpiętro | |
| Nie mam żadnych trudności z wykonywaniem jakichkolwiek czynności w domu | 0 1 2 3 4 5 | Mam bardzo duże trudności z wykonywaniem wszelkich czynności w domu | |
| Pomimo choroby płuc, wychodząc z domu, czuję się pewnie | 0 1 2 3 4 5 | Z powodu choroby płuc, wychodząc z domu, czuję się bardzo niepewnie | |
| Sypiam dobrze | 0 1 2 3 4 5 | Z powodu choroby płuc sypiam źle | |
| Mam dużo energii do działania | 0 1 2 3 4 5 | Nie mam w ogóle energii do działania | |
| SUMA PUNKTÓW | | | |
| WYNIK | | | |

3.2.7. Ocena prognozowania długości przeżycia chorych w skali BODE.

Skala BODE wykorzystywana jest do prognozowania długości przeżycia i ryzyka zgonu chorych na POChP (Tabela 5). W zakresie 0-3 punktów oceniano wskaźnik masy ciała, stopień obturacji dróg oddechowych w spirometrii, nasilenie duszności wg kwestionariusza mMRC i przebyty dystans w metrach w teście 6-minutowego chodu. Sumaryczna liczba uzyskanych punktów ≥ 7 związana jest z gorszym rokowaniem [40]. Czas przeżycia chorych jest tym dłuższy, im mniej punktów uzyskał badany. Najgorsze rokowanie mają chorzy z liczbą punktów od 7 do 10. W tej grupie 5 lat przeżywa 20 - 25% badanych [40].

Tabela 5. Skala BODE [40].

| | 0 | 1 | 2 | 3 |
|-------------------------------|----------|----------|----------|----------|
| FEV1 [%N] | >65 | 50-64 | 36-49 | <35 |
| 6 MWD [m] | >350 | 250-349 | 150-249 | <149 |
| MMRC | 0-1 | 2 | 3 | 4 |
| BMI [kg/m²] | >21 | <21 | | |

3.2.8. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (TKWR).

Badania wykonywano przy użyciu tomografu komputerowego GE Lightspeed 64 row bez podania środka kontrastowego. W celu dokładnej oceny zmian morfologicznych płuc, posłużono się zmodyfikowaną na potrzeby badania skalą punktową Bhalla (Tabela 6) [41]. Skala ta powstała w roku 1991, celem oceny zmian oskrzelowo-płucnych u chorych na mukowiscydozę. W zakresie od 0-3 punktów określano: wielkość, rozległość i zasięg rozstrzeni oskrzeli, zgrubienie ścian oskrzeli, obecność korków śluzowych, liczbę bulli rozedmowych oraz występowanie obszarów perfuzji mozaikowej, niedodmy lub zagęszczeń. Określano także typ rozedmy i liczbę segmentów zmienionych rozedmowo. Wyróżniono rozedmę środka zrazika (CLE- centrilobular emphysema), rozedmę całego zrazika (PLE- panlobular emphysema) oraz rozedmę okołoprzegrodową (PSE- paraseptal *emphysema*). Charakterystyka zmian morfologicznych płuc nie obejmowała torbieli i ropni płuc. Po zsumowaniu punktów przyporządkowanych poszczególnym nieprawidłowościom i odjęciu ich od liczby 25 uzyskiwano określoną wartość punktową. Niższa liczba punktów oznaczała większe zaawansowanie zmian morfologicznych w płucach. System punktacji wg. Bhalla wykorzystywany dotychczas do oceny zaawansowania zmian oskrzelowo-płucnych u chorych na mukowiscydozę został zastosowany w niniejszej pracy z uwagi na występowanie większości zmian w przebiegu POChP. Umożliwia on wyróżnienie podstawowych fenotypów choroby: przewlekłego zapalenia oskrzeli, rozstrzeni oskrzeli i rozedmy płuc.

Tabela 6. System punktacji zmian morfologicznych płuc wg. Bhalla [41].

| Rodzaj zmian <i>Category</i> | Punktacja <i>Score</i> | | | |
|--|----------------------------|---|--|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Ocena wielkości rozstrzeni oskrzeli <i>Severity of bronchiectases</i> | Bez zmian <i>Absent</i> | Niewielkie (średnica światła oskrzela nieznacznie większa niż średnica towarzyszącego naczynia) <i>Mild (luminal diameter slightly greater than diameter of adjacent vessel)</i> | Średnie (średnica światła oskrzela 2-3 razy większa niż średnica naczynia) <i>Moderate (lumen two to three times greater than the diameter of the vessel)</i> | Masywne (średnica światła oskrzela więcej niż 3-krotnie przekracza światło naczynia) <i>Severe (lumen more than three times greater than the diameter of the vessel)</i> |
| Zgrubienia ścian oskrzeli <i>Severity of peribronchial wall thickening</i> | Bez zmian <i>Absent</i> | Niewielkie (grubość ściany oskrzela porównywalna ze średnicą przekroju towarzyszącego naczynia) <i>Mild (wall thickness equal to diameter of adjacent vessel)</i> | Średnie (grubość ściany oskrzela-1-2 razy większa niż średnica naczynia) <i>Moderate (wall thickness greater than once up to twice the diameter of adjacent vessel)</i> | Masywne (grubość ściany oskrzela >2 razy przekracza światło przekroju naczynia). <i>Severe (wall thickness more than two times greater than the diameter of the adjacent vessel)</i> |
| Rozległość rozstrzeni (liczba segmentów) <i>Extent of bronchiectases (number of segments)</i> | Bez zmian <i>Absent</i> | 1-5 | 6-9 | >9 |
| Obecność korków śluzowych (liczba segmentów) <i>Extent of mucous plugging</i> | Bez zmian <i>Absent</i> | 1-5 | 6-9 | >9 |
| Torbiele i (lub) ropnie (liczba zajętych segmentów) <i>Extent of sacculations and/or abscesses</i> | Bez zmian <i>Absent</i> | 1-5 | 6-9 | >9 |
| Zasięg zmian (rozstrzenie /orki śluzowe) – generacja oskrzeli <i>Bronchiectases or plugging – generation of bronchial division involved</i> | Bez zmian <i>Absent</i> | Do poziomu 4-tej generacji <i>Up to the fourth generation</i> | Do poziomu 5-tej generacji <i>Up to the fifth generation</i> | Do poziomu 6-tej generacji i powyżej <i>Up to the sixth generation and distal</i> |
| Bulle rozedmowe – liczba <i>Number of bullae</i> | Bez zmian <i>Absent</i> | Jednostronne (nie więcej niż 4) <i>Unilateral, no more than 4</i> | Obustronne (nie więcej niż 4) <i>Bilateral, no more than 4</i> | >4 |
| Rozedma (liczba segmentów) <i>Severity of emphysema (number of segments)</i> | Bez zmian <i>Absent</i> | 1-5 <i>More than 5</i> | >5 <i>More than 5</i> | |
| Perfuzja mozaikowa <i>Severity of mosaic perfusion</i> | Bez zmian <i>Absent</i> | 1-5 <i>More than 5</i> | >5 <i>More than 5</i> | |
| Niedodmy/Obszary zagęszczeń <i>Severity of collapse /oconsolidation</i> | Bez zmian <i>Absent</i> | Subsegmentalne <i>Subsegmental</i> | Segmentalne/płatowe <i>Segmental or lobar</i> | |

3.2.9. Metody statystyczne.

Zebrany materiał został opracowany na dwóch poziomach opisu i analizy danych: jedno- i wieloczynnikowym. W jednoczynnikowym opisie statystycznym wykorzystano wartości średniej arytmetycznej, mediany, odchylenia standardowego, minimum i maksimum zmiennej. W analizie statystycznej zastosowano testy parametryczne i nieparametryczne. Dla danych ciągłych spełniających założenia normalności wykorzystano test t-Studenta (dla dwóch grup) i jednoczynnikową analizę wariacji ANOVA (dla wielu grup). Dla danych ciągłych nie spełniających założeń rozkładu normalnego oraz danych kategoryalnych wykorzystano test U Manna-Whitneya (dla dwóch grup) i test ANOVA rang Kruskala-Wallisa (dla wielu grup). Dla oceny współzmienności cech wykorzystano współczynnik korelacji r Pearsona. Analizę wieloczynnikową wykorzystaną w opracowaniu była analiza skupień. Wykorzystując metodę aglomeracji Warda (uważana za bardzo efektywną) otrzymano hierarchiczne drzewa grupujące badanych w skupienia o największym podobieństwie dla wybranego zestawu cech. Powyższe analizy statystyczne wykonano przy wykorzystaniu programu STATISTICA 10 PL. Opis wykonania poszczególnych procedur zaczerpnięto z opracowania Andrzeja Stanisza „Przystępny kurs statystyki w oparciu o program STATISTICA PL na przykładach z medycyny”.

3.2.10. Ograniczenia badania.

Stosunkowo niewielka liczba pacjentów, ogranicza możliwość odnoszenia uzyskanych wyników do ogólnej populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Względy techniczne (badanie dwuośrodkowe) i ekonomiczne (koszty podróży pacjentów i wykonywanych badań) stanowiły przyczynę ograniczenia liczby uczestników objętych badaniem. W konsekwencji, rozmieszczenie liczby chorych w poszczególnych kategoriach choroby i stopniach zaawansowania obturacji dróg oddechowych jest nierównomierne. Wyniki badań spirometrycznych odnoszono do wartości należnych ERS/ATS z 2005 roku uwzględniających przedział wiekowy 18–70 lat dla mężczyzn i kobiet [35]. W przypadku pacjentów w wieku powyżej 70 roku życia konieczna była ekstrapolacja wartości należnych, w celu wyeliminowania błędów pomiarowych. W pracy naprzemiennie odnoszono wartości zmierzonych parametrów czynnościowych do wartości predykcyjnych lub należnych, co może powodować pewną niedogodność w jej odbiorze. Przewlekła obturacyjna choroba płuc

współistnieje zwykle z innymi chorobami przewlekłymi o różnym stopniu zaawansowania, które mają wpływ na stan kliniczny pacjenta. Autor dołożył wszelkich starań, aby maksymalnie wyeliminować błędy metodologiczne, mogące negatywnie wpłynąć na analizę statystyczną i wyciągnięcie nieuprawnionych wniosków.

4. WYNIKI.

4.1. Charakterystyka pacjentów.

Badaniem objęto 71 pacjentów (42 mężczyzn i 29 kobiet) w średnim wieku $66,1 \pm 8,3$ lat (w przedziale od 47 do 87 lat). Średni wiek mężczyzn wynosił $66,5 \pm 8,9$ lat i zawierał się w przedziale 47-87 lat, natomiast średni wiek kobiet został określony na $65,7 \pm 7,6$ lat i zawierał się w przedziale 50-84 lat. Występowanie nadciśnienia tętniczego potwierdziło 63 chorych. Prawidłową masę ciała wykazano w 24 przypadkach, nadwagę u 27 osób, a otyłość w różnym stopniu zaawansowania u pozostałych pacjentów (Tabela 7).

Tabela 7. Stan odżywienia chorych na podstawie BMI.

| | BMI | M | K | Razem |
|---|---------------------|-----------|-----------|--------------|
| N | prawidłowe | 12 | 12 | 24 |
| % | | 29% | 43% | 34% |
| N | Nadwaga | 16 | 11 | 27 |
| % | | 38% | 39% | 39% |
| N | otyłość I stopnia | 11 | 3 | 14 |
| % | | 26% | 11% | 20% |
| N | otyłość II stopnia | 4 | 0 | 4 |
| % | | 8% | 0% | 5% |
| N | otyłość III stopnia | 0 | 2 | 2 |
| % | | 0% | 7% | 3% |
| | Razem | 43 | 28 | 71 |

4.1.1 Charakterystyka częstości zaostrzeń POCHP.

Liczba zaostrzeń choroby w okresie ostatnich 12 miesięcy była zróżnicowana. Jedno zaostrzenie przebyło 38% pacjentów, dwa 31% i trzy zaostrzenia 17% chorych. Wolnych od zaostrzenia było 14 % badanych (Tabela 8). Częstość występowania zaostrzeń nie była bezpośrednio związana z częstością hospitalizacji. 24% chorych z udokumentowanym zaostrzeniem choroby nie wymagało leczenia w warunkach szpitalnych. W przypadku 62% pacjentów konieczna była 1 hospitalizacja, 11% chorych wymagało 2 pobytów na oddziale, a 3% trzech hospitalizacji (Tabela 9).

Tabela 8. Zaostrzenia choroby w okresie ostatnich 12 miesięcy.

| | N | M | K | Razem |
|--------------|----------|----------|----------|--------------|
| N | 0 | 6 | 4 | 10 |
| % | | 14% | 14% | 14% |
| N | 1 | 14 | 13 | 27 |
| % | | 33% | 45% | 38% |
| N | 2 | 16 | 6 | 22 |
| % | | 38% | 21% | 31% |
| N | 3 | 6 | 6 | 12 |
| % | | 14% | 21% | 17% |
| Razem | | 42 | 29 | 71 |

Tabela 9. Zaostrzenia choroby w okresie ostatnich 12 miesięcy wymagające hospitalizacji.

| | N | M | K | Razem |
|--------------|----------|----------|----------|--------------|
| N | 0 | 6 | 11 | 17 |
| % | | 14% | 38% | 24% |
| N | 1 | 33 | 11 | 44 |
| % | | 79% | 38% | 62% |
| N | 2 | 3 | 5 | 8 |
| % | | 7% | 17% | 11% |
| N | 3 | 0 | 2 | 2 |
| % | | 0% | 7% | 3% |
| Razem | | 42 | 29 | 71 |

4.1.2 Charakterystyka pacjentów w skali mMRC i CAT.

Poziom nasilenia duszności w pięciostopniowej skali mMRC przeważająca liczba badanych określiła na poziomie zerowym i pierwszym, odpowiednio 42,25% i 35,2% chorych (Tabela 10). Nasilenie objawów choroby określone zostało na podstawie testu CAT. Wartości poniżej 10 punktów stwierdzono u 44% pacjentów, u pozostałej większości były równe lub wyższe od 10 punktów (Tabela 11).

Tabela 10. Stopień nasilenia duszności w skali mMRC.

| | mMRC | M | K | Razem |
|--------------|-------------|----------|----------|--------------|
| N | 0 | 19 | 11 | 30 |
| % | | 45% | 38% | 42,25% |
| N | 1 | 14 | 11 | 25 |
| % | | 33% | 38% | 35,2% |
| N | 2 | 8 | 3 | 11 |
| % | | 19% | 10% | 15,5% |
| N | 3 | 1 | 4 | 5 |
| % | | 2% | 14% | 7,05% |
| Razem | | 42 | 29 | 71 |

Tabela 11. Nasilenie objawów choroby na podstawie testu CAT.

| | CAT | M | K | Razem |
|--------------|------------|----------|----------|--------------|
| N | 0 | 20 | 11 | 31 |
| % | | 48% | 38% | 44% |
| N | 1 | 22 | 18 | 40 |
| % | | 52% | 62% | 56% |
| Razem | | 42 | 29 | 71 |

0 = CAT < 10; 1 = CAT ≥ 10

4.2 Zaktualizowana ocena ABCD stopnia zaawansowania POChP

Analiza częstości występowania grup zaawansowania POChP pozwoliła zakwalifikować 17% chorych do grupy A, 7% do grupy B, 28% do grupy C i 48% do grupy D (Tabela 12).

Tabela 12. Częstość występowania chorych na POChP w grupach A,B,C,D.

| | ABCD | M | K | Razem |
|--------------|-------------|----------|----------|--------------|
| N | A | 5 | 7 | 12 |
| % | | 12% | 24% | 17% |
| N | B | 2 | 3 | 5 |
| % | | 5% | 10% | 7% |
| N | C | 15 | 5 | 20 |
| % | | 36% | 17% | 28% |
| N | D | 20 | 14 | 34 |
| % | | 48% | 48% | 48% |
| Razem | | 42 | 29 | 71 |

4.3 Wyniki badania spirometrycznego.

Stopnie ciężkości obturacji dróg oddechowych wg GOLD zostały określone na podstawie wartości FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela. Najczęściej stwierdzano umiarkowaną i ciężką obturację oskrzeli, odpowiednio w 46,5% i 38% przypadków. Lekką obturację wykazano u 4,2% badanych a bardzo ciężką u 11% (Tabela 13).

Tabela 13. Stopnie ciężkości obturacji dróg oddechowych wg GOLD [13].

| | stopień wg GOLD | M | K | Razem |
|--------------|-----------------|-----|-----|-------|
| N | 1 | 2 | 1 | 3 |
| % | | 5% | 3% | 4,2% |
| N | 2 | 18 | 15 | 33 |
| % | | 43% | 52% | 46,5% |
| N | 3 | 16 | 11 | 27 |
| % | | 38% | 38% | 38% |
| N | 4 | 6 | 2 | 8 |
| % | | 14% | 7% | 11,3% |
| Razem | | 42 | 29 | 71 |

4.4. Ocena ryzyka zgonu chorych w skali BODE.

Ocena w skali BODE pozwoliła na prognozowania długości przeżycia i ryzyka zgonu chorych na POChP. Sumaryczną liczbę uzyskanych punktów ≥ 7 związaną z gorszym rokowaniem stwierdzono u 14,5% pacjentów (Tabela 14).

Tabela 14. Ocena ryzyka zgonu na podstawie skali BODE.

| | BODE | M | K | Razem |
|--------------|-------------|----------|----------|--------------|
| N | 0 | 4 | 1 | 5 |
| % | | 10% | 3,4% | 7% |
| N | 1 | 6 | 6 | 12 |
| % | | 14% | 21% | 17% |
| N | 2 | 3 | 4 | 7 |
| % | | 7% | 14% | 10% |
| N | 3 | 7 | 1 | 8 |
| % | | 17% | 3,4% | 11% |
| N | 4 | 6 | 5 | 11 |
| % | | 14% | 17% | 15% |
| N | 5 | 6 | 6 | 12 |
| % | | 14% | 21% | 17% |
| N | 6 | 4 | 2 | 6 |
| % | | 10% | 6,8% | 8,5% |
| N | 7 | 3 | 3 | 6 |
| % | | 7% | 10% | 8,5% |
| N | 8 | 3 | 1 | 4 |
| % | | 7% | 3,4% | 6% |
| Razem | | 42 | 29 | 71 |

4.5 Ocena statystycznej istotności różnic pomiędzy osobami różnej płci.

Przeprowadzona analiza statystyczna wartości wybranych cech wykazała brak istotnych statystycznie różnic dla obu płci (Tabela 15). Stanowiło to podstawę do przeprowadzenia dalszych obliczeń w odniesieniu do całości materiału badawczego.

Tabela 15. Ocena statystycznej istotności różnic pomiędzy osobami różnej płci.

| t-Student | Średnia M | ŚredniaK | t | P |
|----------------------------------|------------------|-----------------|----------|----------|
| Wiek | 66,5 | 65,7 | 0,41 | 0,69 |
| BMI | 27,83 | 27,18 | 0,46 | 0,65 |
| Test U Manna-Whitneya | | | U | P |
| N zaostrzeń | | | 583 | 0,76 |
| N hospitalizacji | | | 567 | 0,62 |
| MRC | | | 551 | 0,49 |
| CAT | | | 550 | 0,49 |
| ABCD | | | 602 | 0,93 |
| Stopień obturacji wg GOLD | | | 556 | 0,54 |

t- wartość testu t-Student; U- wartość testu U Manna-Whitneya; p- poziom istotności

4.6. Charakterystyka parametrów spirometrycznych i bodypletyzmoграфicznych.

Przeprowadzone charakterystyki opisowe parametrów spirometrycznych i bodypletyzmoграфicznych (średnia arytmetyczna, odchylenie standardowe, mediana, maksimum i minimum) zamieszczono w tabeli 16 i tabeli 17.

Tabela 16. Podstawowe charakterystyki opisowe parametrów spirometrycznych.

| Zmienna | N | Średnia | SD | Mediana | Minimum | Maksimum |
|----------------------------|----------|----------------|-----------|----------------|----------------|-----------------|
| VC [l] | 71 | 2,34 | 0,72 | 2,21 | 0,98 | 4,6 |
| VC % | 71 | 71,25 | 14,73 | 70,60 | 36,20 | 99,5 |
| FVC [l] | 71 | 2,16 | 0,71 | 1,96 | 0,97 | 4,3 |
| FVC % | 71 | 69,08 | 16,55 | 69,90 | 37,30 | 108,4 |
| FEV₁ [l] | 71 | 1,24 | 0,60 | 1,06 | 0,53 | 3,5 |
| FEV₁ % | 71 | 48,15 | 17,37 | 46,10 | 19,80 | 86,6 |
| FEV₁%FVC | 71 | 55,05 | 11,59 | 56,12 | 31,56 | 73,1 |
| FEV₃%FVC | 71 | 81,63 | 10,16 | 83,76 | 54,69 | 99,1 |

SD- odchylenie standardowe

Tabela 17. Podstawowe charakterystyki opisowe parametrów ocenianych w bodypletyzmografii oraz DLCO.

| Zmienna | N | Średnia | SD | Mediana | Minimum | Maksimum | |
|----------------|------------|---------|--------|---------|---------|----------|--------|
| DLCO(%) | 71 | 43,9 | 19,9 | 40,8 | 9,30 | 102 | |
| Rtot | Best | 71 | 0,70 | 0,38 | 0,62 | 2,40 | |
| | Best%/Pred | 71 | 228,30 | 108,19 | 208,70 | 57,20 | 382,40 |
| ITGV | Best | 71 | 4,62 | 1,43 | 4,61 | 1,41 | 8,24 |
| | Pred | 71 | 3,12 | 0,48 | 3,25 | 2,43 | 5,00 |
| | Best%Pred | 71 | 152,23 | 42,39 | 151,40 | 51,20 | 281,70 |
| | Percentyl | 71 | 89,92 | 21,74 | 98,88 | 0,94 | 100,00 |
| RV | Best | 71 | 4,25 | 1,38 | 4,23 | 1,18 | 7,60 |
| | Pred | 71 | 2,28 | 0,38 | 2,28 | 1,61 | 3,35 |
| | Best%Pred | 71 | 188,28 | 62,02 | 183,90 | 59,80 | 381,20 |
| | Percentyl | 71 | 94,71 | 16,60 | 99,96 | 2,09 | 100,00 |
| TLC | Best | 71 | 8,08 | 12,84 | 6,52 | 3,13 | 114,00 |
| | Pred | 71 | 5,63 | 1,03 | 5,62 | 3,61 | 7,78 |
| | Best%Pred | 71 | 118,13 | 19,69 | 117,80 | 59,80 | 181,10 |
| | Percentyl | 71 | 80,37 | 24,92 | 90,61 | 0,27 | 100,00 |
| RV%TLC | Best | 71 | 63,26 | 12,44 | 63,70 | 35,67 | 93,80 |
| | Percentyl | 71 | 93,03 | 15,65 | 99,77 | 23,10 | 100,00 |

SD- odchylenie standardowe

4.7. Badanie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR).

Zmiany morfologiczne obserwowane w TKWR z uwzględnieniem częstości ich występowania i stopnia nasilenia zostały określone przy wykorzystaniu systemu punktacji wg Bhalła. Dominującymi nieprawidłowościami w pierwszym stopniu zaawansowania okazały się wielkość, rozległość i zasięg rozstrzeni oskrzeli (odpowiednio 70%, 32% i 44%), a w stopniu drugim rozedma płuc (44% chorych). Występowanie bulli rozedmowych, perfuzji mozaikowej oraz obszarów niedodmy/zagęszczeń i korków śluzowych stwierdzano rzadziej, najczęściej w pierwszym stopniu zaawansowania (Tabela18).

Tabela 18. Częstość występowania zmian w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości i stopień ich nasilenia wg. zmodyfikowanej skali Bhalla.

| Zmiana | stopień | N | % |
|---|----------------|----------|----------|
| Ocena wielkości rozstrzeni oskrzeli | 0 | 7 | 10 |
| | 1 | 50 | 70 |
| | 2 | 9 | 13 |
| | 3 | 5 | 7 |
| Zgubienia ścian oskrzeli | 0 | 44 | 62 |
| | 1 | 18 | 25 |
| | 2 | 8 | 11 |
| | 3 | 1 | 1 |
| Rozległość rozstrzeni (liczba segmentów) | 0 | 17 | 24 |
| | 1 | 23 | 32 |
| | 2 | 15 | 21 |
| | 3 | 15 | 21 |
| Zasięg rozstrzeni (generacja oskrzeli) | 0 | 23 | 32 |
| | 1 | 31 | 44 |
| | 2 | 7 | 10 |
| | 3 | 10 | 14 |
| Bulle rozedmowe (liczba) | 0 | 46 | 65 |
| | 1 | 14 | 20 |
| | 2 | 6 | 8 |
| | 3 | 5 | 7 |
| Rozedma (liczba segmentów) | 0 | 37 | 37 |
| | 1 | 18 | 18 |
| | 2 | 44 | 44 |
| | 3 | 1 | 1 |
| Perfuzja mozaikowa | 0 | 48 | 67 |
| | 1 | 14 | 20 |
| | 2 | 7 | 10 |
| | 3 | 2 | 3 |
| Niedodmy, obszary zagęszczeń | 0 | 59 | 59 |
| | 1 | 35 | 35 |
| | 2 | 4 | 4 |
| | 3 | 1 | 1 |
| Obecność korków śluzowych (liczba segmentów) | 0 | 54 | 76 |
| | 1 | 15 | 21 |
| | 2 | 2 | 3 |
| | 3 | 0 | 0 |

4.8. Charakterystyka parametrów spirometrycznych w odniesieniu do stopnia ciężkości obturacji wg GOLD.

Analiza jednoczynnikowa została przeprowadzona w celu określenia różnic parametrów spirometrycznych w zależności od stopnia nasilenia obturacji dróg oddechowych. Wartości wszystkich parametrów ulegały zmniejszeniu wraz ze wzrostem stopnia obturacji oskrzeli (Tabela 19).

Tabela 19. Charakterystyka parametrów spirometrycznych w odniesieniu do stopnia ciężkości obturacji wg GOLD.

| Stopień wg GOLD | VC [l] | | | VC % | | FVC [l] | | FVC % | | FEV ₁ [l] | |
|-----------------------|--------|-----|-----|------|------|---------|------|-------|------|----------------------|------|
| | N | x | SD | X | SD | X | SD | X | SD | x | SD |
| 1 | 3 | 3,8 | 0,5 | 96,2 | 3,5 | 3,75 | 0,52 | 97,8 | 2,8 | 2,92 | 0,53 |
| 2 | 33 | 2,4 | 0,7 | 77,6 | 13,7 | 2,26 | 0,68 | 76,3 | 15,9 | 1,39 | 0,52 |
| 3 | 27 | 2,2 | 0,6 | 64,6 | 10,3 | 1,93 | 0,58 | 61,0 | 10,7 | 1,01 | 0,33 |
| 4 | 8 | 2,1 | 0,4 | 58,0 | 9,6 | 1,90 | 0,47 | 55,7 | 10,3 | 0,80 | 0,34 |
| ogółem | 71 | 2,3 | 0,7 | 71,2 | 14,7 | 2,16 | 0,71 | 69,1 | 16,6 | 1,24 | 0,60 |

x- średnia arytmetyczna; SD- odchylenie standardowe

| Stopień wg GOLD | FEV ₁ % | | | FEV ₁ %FVC | | FEV ₃ %FVC | |
|-----------------------|--------------------|------|------|-----------------------|------|-----------------------|------|
| | N | X | SD | X | SD | X | SD |
| 1 | 3 | 82,3 | 4,4 | 70,9 | 1,7 | 87,9 | 3,7 |
| 2 | 33 | 58,0 | 14,4 | 60,6 | 8,7 | 84,7 | 9,0 |
| 3 | 27 | 38,4 | 6,4 | 51,2 | 9,6 | 80,9 | 9,7 |
| 4 | 8 | 27,6 | 10,5 | 35,5 | 8,6 | 69,1 | 8,4 |
| ogółem | 71 | 48,1 | 17,4 | 55,0 | 11,6 | 81,6 | 10,2 |

x- średnia arytmetyczna; SD- odchylenie standardowe

Wartości wszystkich parametrów spirometrycznych wykazywały istotne różnice statystyczne w zależności od stopnia ciężkości obturacji oskrzeli (Tabela 20).

Tabela 20. Ocena statystycznej istotności różnic wartości parametrów spirometrycznych w zależności do stopnia ciężkości obturacji wg GOLD.

| zmienna | ANOVA rang Kruskala-Wallis | P |
|----------------------------|-----------------------------------|--------------|
| VC [l] | 9,75 | 0,021 |
| VC % | 17,71 | 0,000 |
| FVC [l] | 11,76 | 0,008 |
| FVC % | 13,97 | 0,000 |
| FEV1 [l] | 23,99 | 0,000 |
| FEV1 % | 40,18 | 0,000 |
| FEV₁/FVC | 29,42 | 0,000 |
| FEV₃/FVC | 16,40 | 0,001 |

p- poziom istotności

4.9. Ocena istotnych statystycznie różnic pomiędzy kolejnymi stopniami obturacji w teście Dunna.

Różnice wartości parametrów spirometrycznych pomiędzy kolejnymi stopniami obturacji oskrzeli nie zawsze wykazują statystyczną istotność. Dlatego rzeczywistą przydatność kliniczną wybranych parametrów spirometrycznych oceniono testem post-hoc Dunna, który umożliwia określenie istotnych statystycznie różnic pomiędzy kolejnymi stopniami obturacji. Wykazano istotne różnice wartości VC pomiędzy stopniem obturacji 1 a 3 i 4, FVC pomiędzy stopniem 1 i 2 a 3 i 4, FEV₁ pomiędzy stopniem 1 a 2 oraz wartości FEV₃/FVC pomiędzy stopniem 2 i 4 (Tabela 21a, 21b, 21c, 21d). W analizowanym materiale największą przydatność kliniczną wykazał parametr FEV₁ oraz wskaźnik FEV₃/FVC.

Tabela 21a. Test Dunna dla parametru VC (pogrubioną czcionką zaznaczono istotne różnice).

| VC [l] | {1} | {2} | {3} | {4} |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 1 {1} | | 0,23 | 0,01 | 0,00 |
| 2 {2} | 0,23 | | 0,00 | 0,01 |
| 3 {3} | 0,01 | 0,00 | | 0,69 |
| 4 {4} | 0,00 | 0,01 | 0,69 | |

Tabela 21b. Test Dunna dla parametru FVC (pogrubioną czcionką zaznaczono istotne różnice).

| FVC [l] | {1} | {2} | {3} | {4} |
|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 1 {1} | | 0,20 | 0,01 | 0,00 |
| 2 {2} | 0,20 | | 0,00 | 0,01 |
| 3 {3} | 0,01 | 0,00 | | 0,85 |
| 4 {4} | 0,00 | 0,01 | 0,85 | |

Tabela 21c. Test Dunna dla parametru FEV₁ (pogrubioną czcionką zaznaczono istotne różnice).

| FEV ₁ [l] | {1} | {2} | {3} | {4} |
|----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 1 {1} | | 0,04 | 0,00 | 0,00 |
| 2 {2} | 0,04 | | 0,00 | 0,00 |
| 3 {3} | 0,00 | 0,00 | | 0,23 |
| 4 {4} | 0,00 | 0,00 | 0,23 | |

Tabela 21d. Test Dunna dla parametru FEV₃/FVC (pogrubioną czcionką zaznaczono istotne różnice).

| FEV ₃ /FVC | {1} | {2} | {3} | {4} |
|-----------------------|------|-------------|------|-------------|
| 1 {1} | | 0,97 | 0,78 | 0,06 |
| 2 {2} | 0,97 | | 0,43 | 0,01 |
| 3 {3} | 0,78 | 0,43 | | 0,06 |
| 4 {4} | 0,06 | 0,01 | 0,06 | |

4.10. Charakterystyka parametrów bodypletyzmoграфicznych w odniesieniu do stopnia ciężkości obturacji oskrzeli.

Charakterystyki opisowe parametrów obliczonych na podstawie bodypletyzmoграфii (R_{tot}, ITGV, TLC, RV/TLC, RV) zamieszczono w tabelach 22a-22d. Stwierdzono wzrost wartości wszystkich analizowanych parametrów wraz ze wzrostem stopnia ciężkości obturacji oskrzeli wg GOLD 2018.

Tabela 22a. Wartości Rtot w odniesieniu do stopnia ciężkości obturacji wg GOLD.

| Stopień obturacji wg GOLD | Rtot | | | | |
|---------------------------|------|------|------|-------|-------|
| | | Best | | Best% | |
| | N | X | SD | X | SD |
| 1 | 3 | 0,35 | 0,12 | 116,4 | 41,2 |
| 2 | 33 | 0,59 | 0,24 | 200,8 | 80,5 |
| 3 | 27 | 0,77 | 0,42 | 252,3 | 144,9 |
| 4 | 8 | 1,11 | 0,42 | 368,5 | 140,6 |
| ogółem | 71 | 0,70 | 0,38 | 235,7 | 126,9 |

x- średnia arytmetyczna; SD- odchylenie standardowe

Tabela 22b. Wartości ITGV w odniesieniu do stopnia ciężkości obturacji wg GOLD.

| Stopień obturacji wg GOLD | ITGV | | | | | | | | | |
|---------------------------|------|------|------|------|------|-----------|------|-----------|------|--|
| | | Best | | Pred | | Best%Pred | | Percentyl | | |
| | N | X | SD | x | SD | X | SD | x | SD | |
| 1 | 3 | 4,05 | 1,35 | 3,32 | 0,53 | 121,0 | 27,8 | 73,9 | 27,8 | |
| 2 | 33 | 4,18 | 1,54 | 3,08 | 0,43 | 141,7 | 47,2 | 83,1 | 28,9 | |
| 3 | 27 | 4,78 | 1,04 | 3,14 | 0,54 | 156,7 | 31,2 | 97,1 | 4,0 | |
| 4 | 8 | 6,12 | 1,14 | 3,20 | 0,46 | 192,3 | 32,8 | 99,8 | 0,4 | |
| ogółem | 71 | 4,62 | 1,43 | 3,12 | 0,48 | 152,2 | 42,4 | 89,9 | 21,7 | |

x- średnia arytmetyczna; SD- odchylenie standardowe

Tabela 22c. Wartości TLC i RV%TLC w odniesieniu do stopnia ciężkości obturacji wg GOLD.

| Stopień obturacji wg GOLD | TLC | | | | | | | | RV%TLC | | | | | |
|---------------------------|------|------|------|------|------|-----------|------|-----------|--------|------|------|------|-----------|--|
| | Best | | | Pred | | Best%Pred | | Percentyl | | | Best | | Percentyl | |
| | N | x | SD | X | SD | x | SD | x | SD | x | SD | x | SD | |
| 1 | 3 | 6,8 | 1,0 | 6,2 | 1,10 | 109,0 | 7,2 | 76,3 | 20,1 | 42,0 | 3,1 | 69,1 | 20,4 | |
| 2 | 33 | 6,4 | 1,7 | 5,6 | 0,99 | 115,4 | 21,6 | 75,9 | 30,5 | 60,3 | 14,2 | 89,9 | 19,4 | |
| 3 | 27 | 10,4 | 20,8 | 5,5 | 1,05 | 117,6 | 16,5 | 82,8 | 19,8 | 65,7 | 6,4 | 97,4 | 7,0 | |
| 4 | 8 | 7,9 | 1,2 | 6,1 | 1,09 | 134,6 | 18,5 | 92,3 | 10,8 | 75,2 | 7,3 | 100 | 0,0 | |
| Ogółem | 71 | 8,1 | 12,8 | 5,6 | 1,03 | 118,1 | 19,7 | 80,4 | 24,9 | 63,3 | 12,4 | 93,0 | 15,7 | |

x- średnia arytmetyczna; SD- odchylenie standardowe

Tabela 22d. Wartości RV w odniesieniu do stopnia ciężkości obturacji wg GOLD.

| Stopień obturacji wg GOLD | RV | | | | | | | | | |
|---------------------------|------|-----|------|------|------|-----------|------|-----------|------|--|
| | Best | | | Pred | | Best%Pred | | Percentyl | | |
| | N | X | SD | X | SD | X | SD | x | SD | |
| 1 | 3 | 2,8 | 0,55 | 2,37 | 0,41 | 119,6 | 5,1 | 87,5 | 6,1 | |
| 2 | 33 | 3,9 | 1,47 | 2,30 | 0,38 | 171,1 | 65,0 | 90,9 | 23,4 | |
| 3 | 27 | 4,4 | 0,89 | 2,29 | 0,40 | 197,0 | 39,0 | 99,4 | 1,7 | |
| 4 | 8 | 5,6 | 1,60 | 2,18 | 0,29 | 255,5 | 68,0 | 97,6 | 6,7 | |
| ogółem | 71 | 4,3 | 1,38 | 2,28 | 0,38 | 119,6 | 62,0 | 94,7 | 6,1 | |

x- średnia arytmetyczna; SD- odchylenie standardowe

4.11. Ocena statystycznej istotności różnic pomiędzy parametrami bodypletyzmoграфicznymi i stopniami ciężkości obturacji wg GOLD.

Wykazano istotne statystycznie różnice wartości Rtot, ITGV, RV, i RV%TLC pomiędzy stopniami ciężkości obturacji oskrzeli wg GOLD. Wartości pozostałych parametrów nie wykazywały istotnie statystycznych różnic pomiędzy stopniami obturacji oskrzeli. (Tabela 23).

Tabela 23. Ocena statystycznej istotności różnic pomiędzy parametrami bodypletyzmoграфicznymi i stopniami ciężkości obturacji wg GOLD.

| | ANOVA rang Kruskala-Wallis | P |
|------------------|-----------------------------------|--------------|
| DLCO | 3,88 | 0,274 |
| Rtot | 15,54 | 0,001 |
| Best/Pred | 14,19 | 0,003 |
| ITGV Best | 11,24 | 0,010 |
| Pred | 2,06 | 0,560 |
| Best/Pred | 11,93 | 0,008 |
| Percentyl | 14,04 | 0,003 |
| RV Best | 13,15 | 0,004 |
| Pred | 0,96 | 0,811 |
| Best/Pred | 17,53 | 0,000 |
| Percentyl | 13,67 | 0,003 |
| TLC Best | 6,27 | 0,099 |
| Pred | 3,63 | 0,297 |
| Best/Pred | 7,14 | 0,067 |
| Percentyl | 4,10 | 0,250 |
| RV%TLC | 19,26 | 0,000 |
| Percentyl | 24,29 | 0,008 |

4.12. Analiza rzeczywistej przydatności klinicznej wybranych parametrów bodypletyzmoграфicznych przy pomocy testu post-hoc Dunna.

Analogicznie jak w przypadku parametrów spirometrycznych przeprowadzono analizę rzeczywistej przydatności klinicznej wybranych parametrów bodypletyzmoграфicznych przy pomocy testu post-hoc Dunna. Wartości Rtot wykazały istotne różnice statystyczne pomiędzy stopniem obturacji 1 i 2 a stopniem 4, RV pomiędzy stopniem 1 i 2 a stopniem 4, RV/TLC

między stopniem 1 i 2 a stopniem 4 oraz między stopniem 1 a stopniem 3 i 4. W analizowanym materiale największą przydatność diagnostyczną w odniesieniu do stopnia ciężkości obturacji oskrzeli wykazał wskaźnik RV%TLC (Tabela 24a- 24c).

Tabela 24a. Test Dunna dla parametru Rtot (pogrubioną czcionką zaznaczono istotne różnice).

| | {1} | {2} | {3} | {4} |
|--------------|-------------|-------------|------|-------------|
| 1 {1} | | 0,82 | 0,45 | 0,04 |
| 2 {2} | 0,82 | | 0,24 | 0,02 |
| 3 {3} | 0,45 | 0,24 | | 0,20 |
| 4 {4} | 0,04 | 0,02 | 0,20 | |

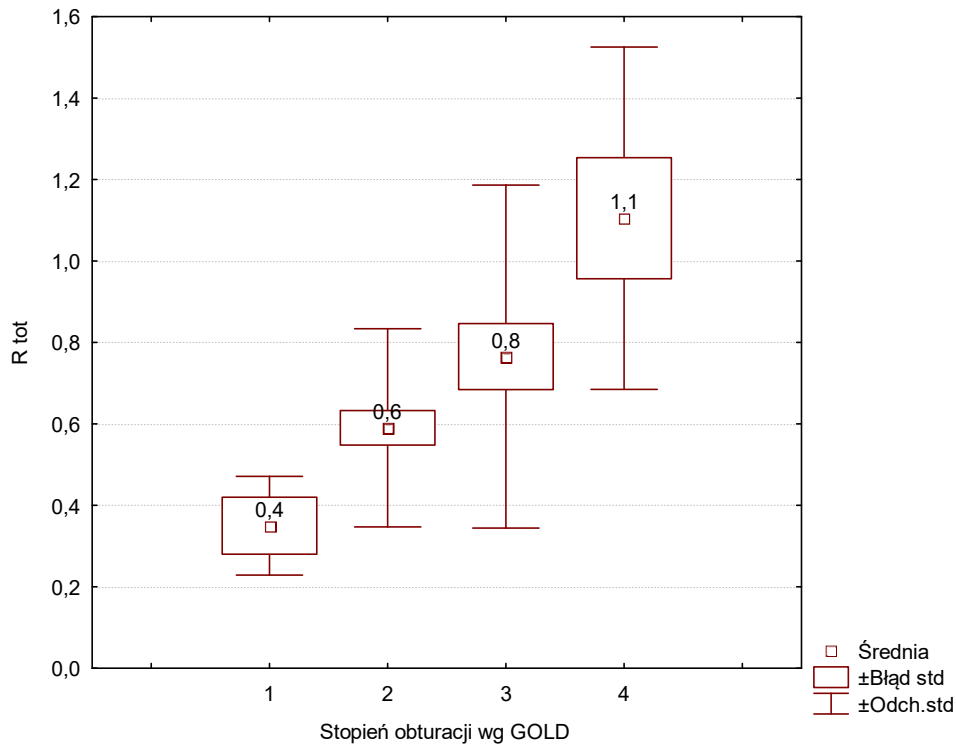
Tabela 24b. Test Dunna dla parametru RV Best/Pred (pogrubioną czcionką zaznaczono istotne różnice).

| RV Best | {1} | {2} | {3} | {4} |
|--------------|-------------|-------------|------|-------------|
| 1 {1} | | 0,74 | 0,42 | 0,04 |
| 2 {2} | 0,74 | | 0,39 | 0,04 |
| 3 {3} | 0,42 | 0,39 | | 0,28 |
| 4 {4} | 0,04 | 0,04 | 0,28 | |

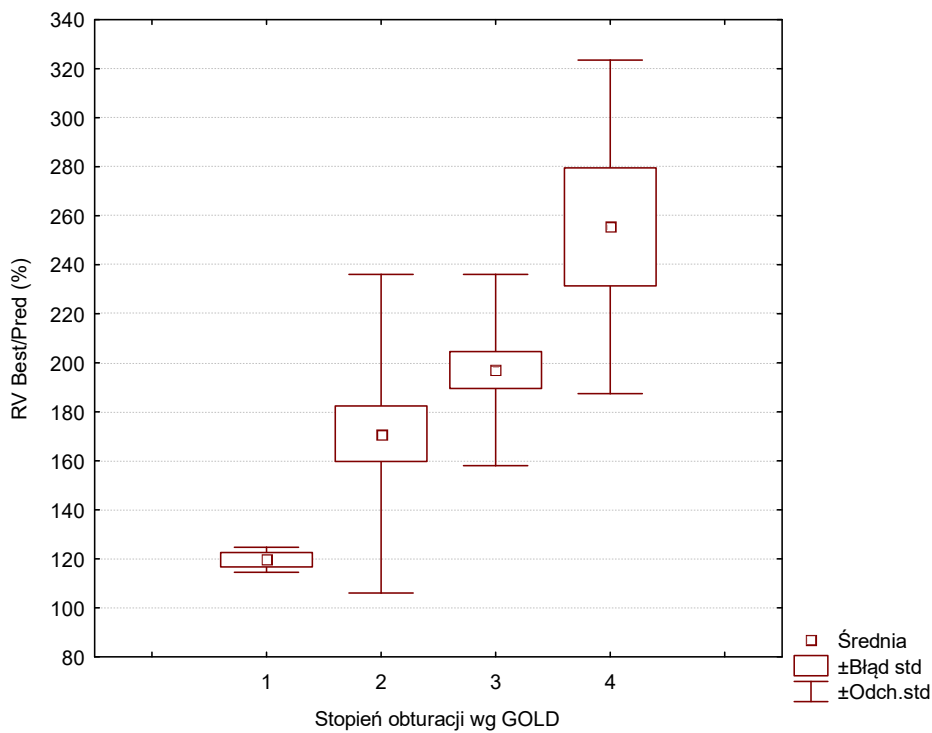
Tabela 24c. Test Dunna dla parametru RV/TLC (pogrubioną czcionką zaznaczono istotne różnice).

| RV%TLC | {1} | {2} | {3} | {4} |
|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 1 {1} | | 0,17 | 0,04 | 0,00 |
| 2 {2} | 0,17 | | 0,27 | 0,04 |
| 3 {3} | 0,04 | 0,27 | | 0,31 |
| 4 {4} | 0,00 | 0,04 | 0,31 | |

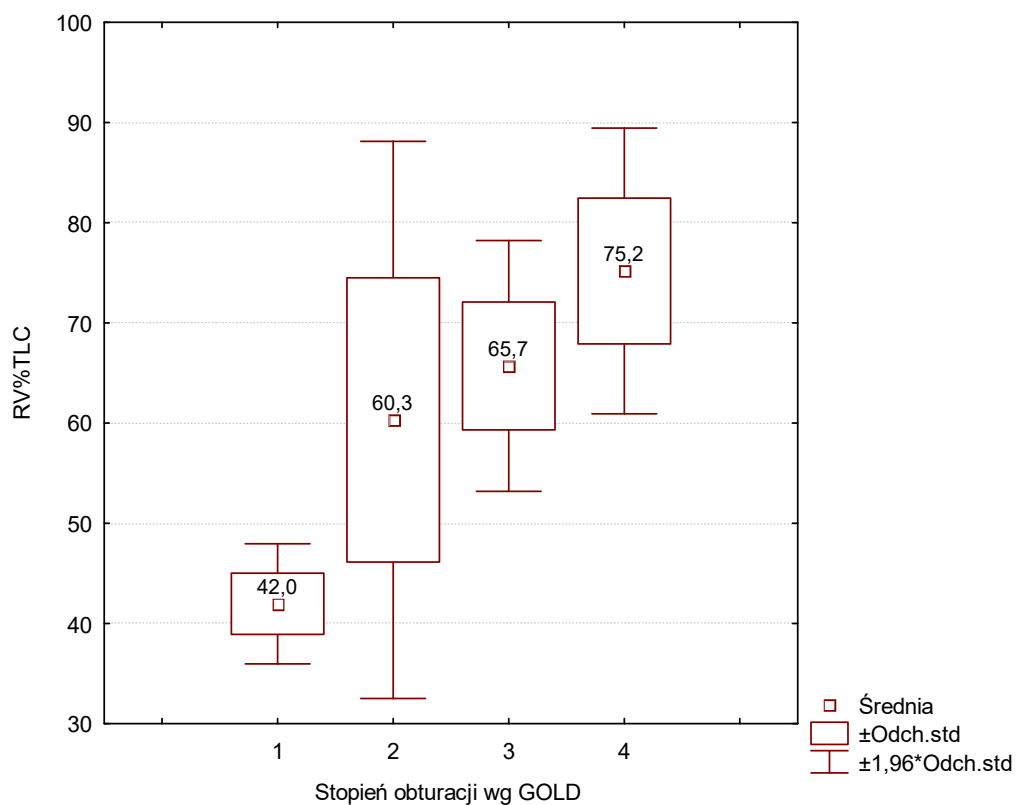
Na rycinach 1-3 przedstawiono zróżnicowanie bezwzględnych wartości wybranych parametrów bodypletyzmoграфии w poszczególnych stopniach ciężkości obturacji dróg oddechowych wg GOLD 2018.



Rycina 1. Zróżnicowanie wartości Rtot w zależności od stopnia ciężkości obturacji.



Rycina 2. Zróżnicowanie wartości RV Best/Pred w zależności od stopnia nasilenia obturacji.



Rycina 3. Zróżnicowanie wartości RV%TLC w zależności od stopnia nasilenia obturacji.

4.13 Charakterystyka FRC w odniesieniu do stopnia obturacji wg GOLD.

Charakterystyki opisowe FRC uzyskane na podstawie pomiaru pojemności dyfuzyjnej płuc zamieszczono w tabeli 25. Wartości FRC nie wykazywały kierunkowej zmiany wraz ze wzrostem stopnia ciężkości obturacji oskrzeli wg GOLD 2018.

Tabela 25. Wartości FRC w odniesieniu do stopnia ciężkości obturacji wg GOLD 2018.

| Stopień obturacji wg GOLD | FRC | | | | | | |
|---------------------------|------|-----|------|-----------|------|-----------|----|
| | Best | | | Best/Pred | | Percentyl | |
| | N | X | SD | X | SD | X | SD |
| 1 | 3 | 4,0 | 0,38 | 111 | 15,1 | 76 | 26 |
| 2 | 33 | 2,7 | 0,56 | 89 | 20,5 | 36 | 30 |
| 3 | 27 | 2,8 | 0,98 | 86 | 38,3 | 55 | 70 |
| 4 | 8 | 2,6 | 0,65 | 80 | 21,2 | 21 | 31 |
| Ogółem | 71 | 2,8 | 0,78 | 87 | 28,5 | 42 | 51 |

x- średnia arytmetyczna; SD- odchylenie standardowe

Wartości FRC nie wykazały statystycznie istotnego zróżnicowania pomiędzy stopniami obturacji oskrzeli (Tabela 26).

Tabela 26. Charakterystyki opisowe FRC.

| | ANOVA rang Kruskala-Wallisa | P |
|------------------|-----------------------------|------|
| FRC Best | 1,89 | 0,60 |
| Best/Pred | 1,96 | 0,58 |
| Percentyl | 2,40 | 0,49 |

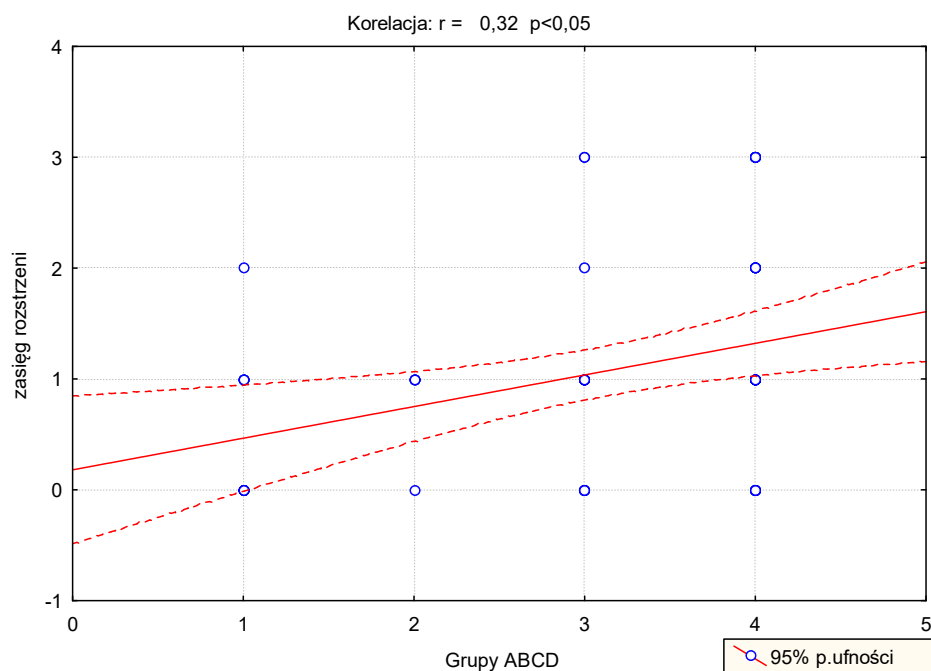
4.14. Korelacja nasilenia zmian morfologicznych w TKWR z grupami zaawansowania ABCD i stopniem obturacji wg GOLD 2018.

Przeprowadzono korelację nasilenia zmian oskrzelowo-płucnych rozpoznanych w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR) z grupami zaawansowania choroby wg kategorii ABCD i stopniami obturacji wg GOLD. Wykazano, że zasięg rozstrzeni oskrzeli jest jedyną cechą wykazującą statystycznie istotną dodatnią korelację zarówno z kategorią choroby jak i ciężkością obturacji oskrzeli. Stwierdzono ponadto, że liczba bulli rozedmowych jest istotnie dodatnio skorelowana tylko z grupą ABCD choroby, a liczba segmentów zajętych przez rozedmę i zawierających korki śluzowe koreluje ze stopniem obturacji oskrzeli (Tabela 27).

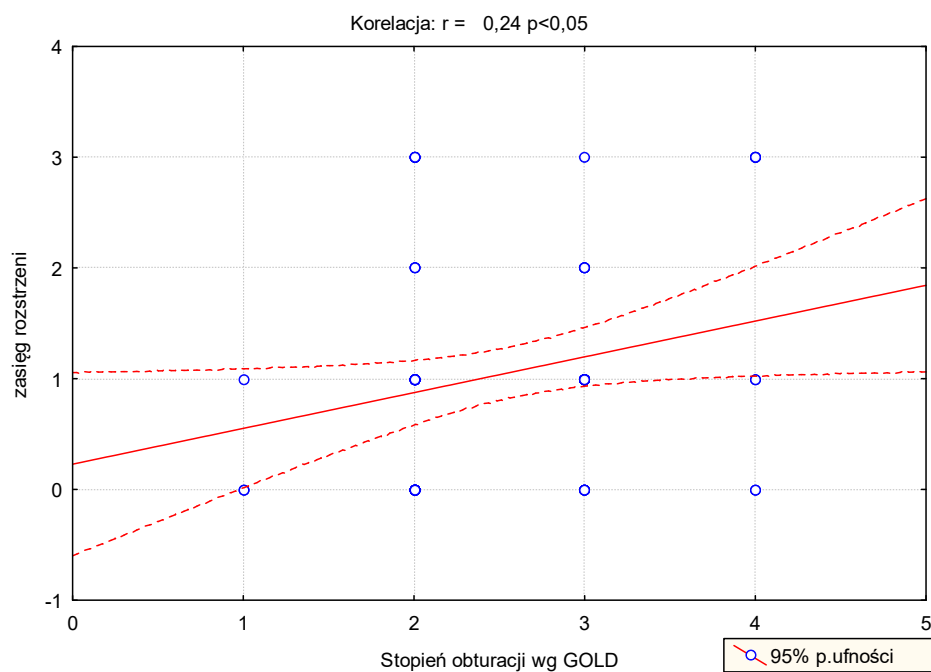
Tabela 27. Wartości współczynników korelacji Pearsona zmian morfologicznych płuc w TKWR z zawansowaniem POChP wg klasyfikacji ABCD oraz ze stopniem obturacji wg GOLD (pogrubioną czcionką zaznaczano współczynniki korelacji istotne statystycznie na poziomie $p < 0,05$).

| | Grupy ABCD | Stopień obturacji wg GOLD |
|---|-----------------------|----------------------------------|
| Wielkość rozstrzeni | 0,02 | 0,09 |
| Zgrubienia ścian | 0,01 | -0,10 |
| Rozległość rozstrzeni (liczba segmentów) | 0,07 | 0,15 |
| Zasięg rozstrzeni (generacja oskrzeli) | 0,32 | 0,24 |
| Bulle rozedmowe (liczba) | 0,34 | 0,04 |
| Rozedma (liczba segmentów) | 0,21 | 0,25 |
| Perfuzja mozaikowa | 0,06 | -0,17 |
| Niedodmy/obszary zagęszczeń | 0,13 | -0,09 |
| korki śluzowe (liczba segmentów) | 0,14 | 0,24 |

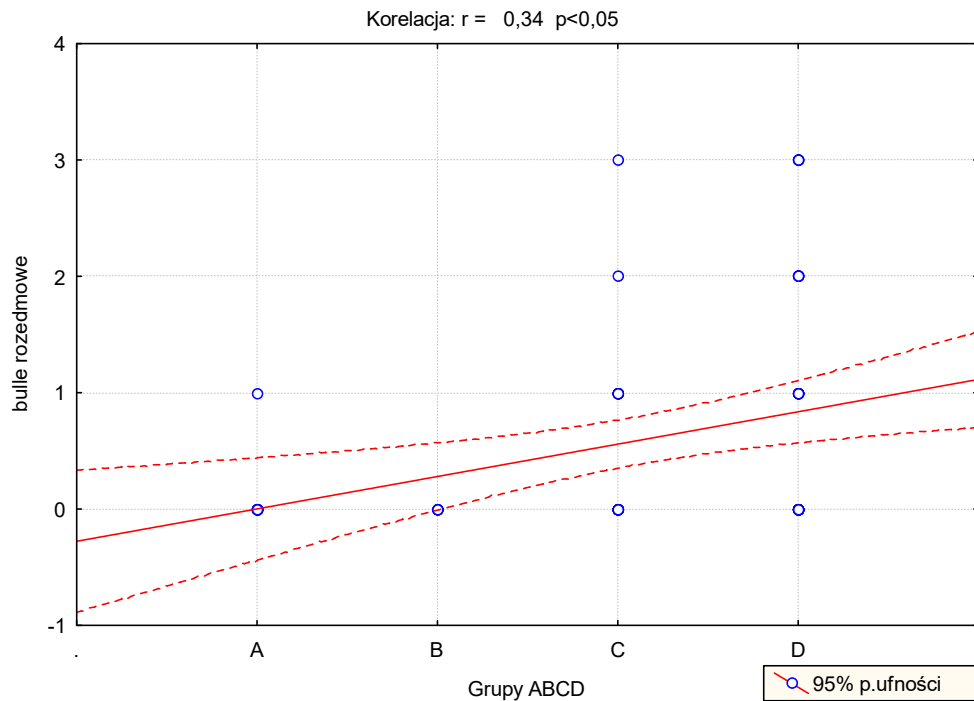
Na rycinach 4-8 przedstawiono obraz graficzny powyższych zależności.



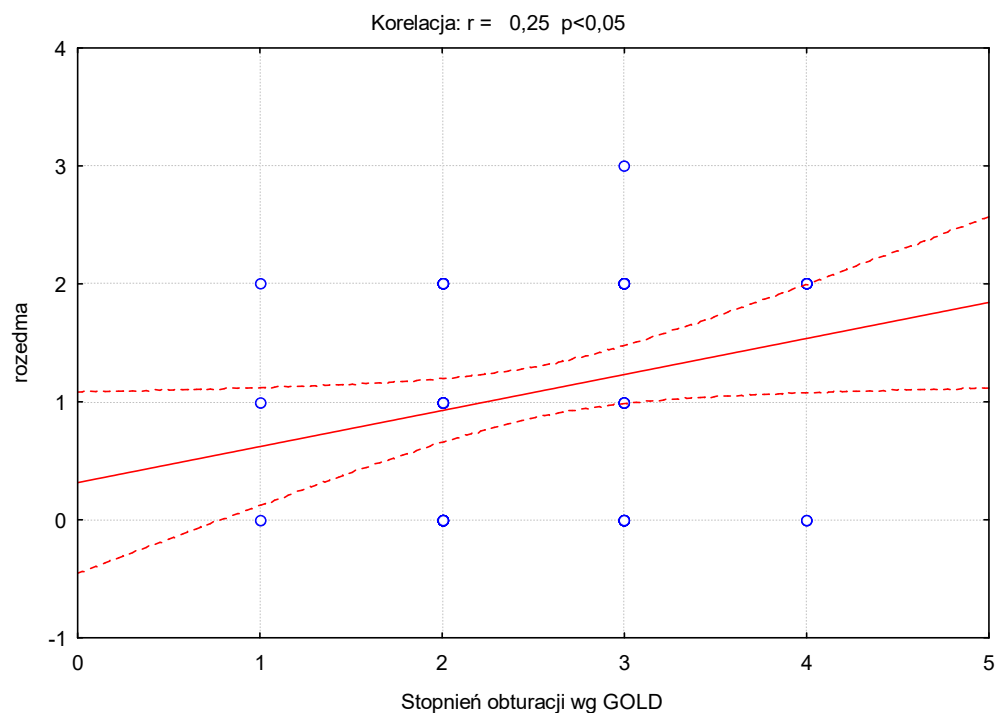
Rycina 4. Korelacje pomiędzy zasięgiem rozstrzeni a grupami ABCD zaawansowania POChP.



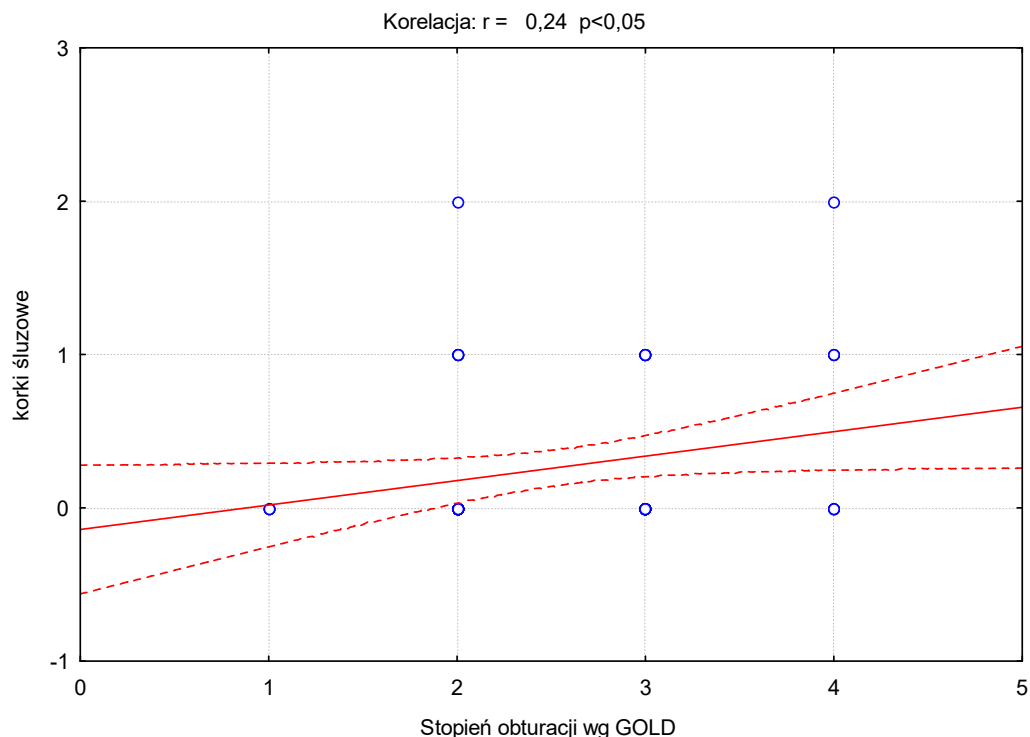
Rycina 5. Korelacje pomiędzy zasięgiem rozstrzeni oskrzeli a stopniem obturacji oskrzeli wg GOLD 2018.



Rycina 6. Korelacje pomiędzy liczbą bulli rozedmowych a grupami ABCD zaawansowania POChP



Rycina 7. Korelacje pomiędzy liczbą segmentów z obecnością rozedmy a stopniem obturacji oskrzeli wg GOLD 2018.



Rycina 8. Korelacje pomiędzy liczbą segmentów z obecnością korków śluzowych a stopniem obturacji oskrzeli wg GOLD 2018.

Stwierdzono istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy wskaźnikiem FEV_1/FVC a wielkością i zasięgiem rozstrzeni oskrzeli, liczbą bulli rozedmowych i liczbą segmentów z obecnością korków śluzu. Wartości VC, FEV_1 i FEV_3/FVC wykazywały ujemną korelację z zasięgiem rozstrzeni oskrzeli i liczbą segmentów z obecną rozedmą (Tabela 28).

Tabela 28. Wartości współczynników korelacji Pearsona zmian morfologicznych płuc w TKWR z parametrami spirometrycznymi (pogrubioną czcionką zaznaczano współczynniki korelacji istotne statystycznie na poziomie $p < 0,05$).

| | wielkość rozstrzeni | pogr. ścian | rozległość rozstrz. | zasięg rozstrz. | bulle rozedmowe | rozedma | perfuzja mozaik. | niedodmy | korki śluzu |
|--------------------------------|---------------------|-------------|---------------------|-----------------|-----------------|--------------|------------------|----------|--------------|
| VC [l] | 0,15 | 0,04 | -0,19 | -0,14 | 0,07 | -0,04 | -0,10 | -0,19 | -0,19 |
| VC % | -0,01 | 0,09 | -0,13 | -0,24 | -0,18 | -0,32 | -0,03 | -0,04 | -0,14 |
| FVC [l] | 0,16 | 0,00 | -0,19 | -0,13 | 0,05 | -0,06 | -0,07 | -0,15 | -0,22 |
| FVC % | 0,01 | 0,03 | -0,12 | -0,20 | -0,18 | -0,33 | -0,02 | -0,03 | -0,20 |
| FEV_1 [l] | 0,04 | 0,01 | -0,17 | -0,23 | -0,09 | -0,20 | -0,02 | -0,13 | -0,27 |
| FEV_1 % | -0,06 | 0,08 | -0,16 | -0,29 | -0,20 | -0,34 | 0,06 | 0,00 | -0,28 |
| $FEV_1\%FVC$ | -0,25 | 0,06 | -0,20 | -0,36 | -0,24 | -0,31 | 0,15 | 0,04 | -0,28 |
| $FEV_3\%FVC$ | -0,22 | 0,08 | -0,13 | -0,38 | -0,21 | -0,33 | 0,11 | 0,10 | -0,14 |

Analiza zależności pomiędzy nasileniem zmian morfologicznych płuc w TKWR i wartościami parametrów bodypletyzmoграфicznych oraz DLCO wykazała występowanie istotnych statystycznie dodatnich korelacji pomiędzy zasięgiem rozstrzeni oskrzeli i liczbą segmentów zajętych przez rozedmę a wartościami Rtot i RV%TLC oraz pomiędzy liczbą segmentów zmienionych rozedmowo a wartościami DLCO (Tabela 29).

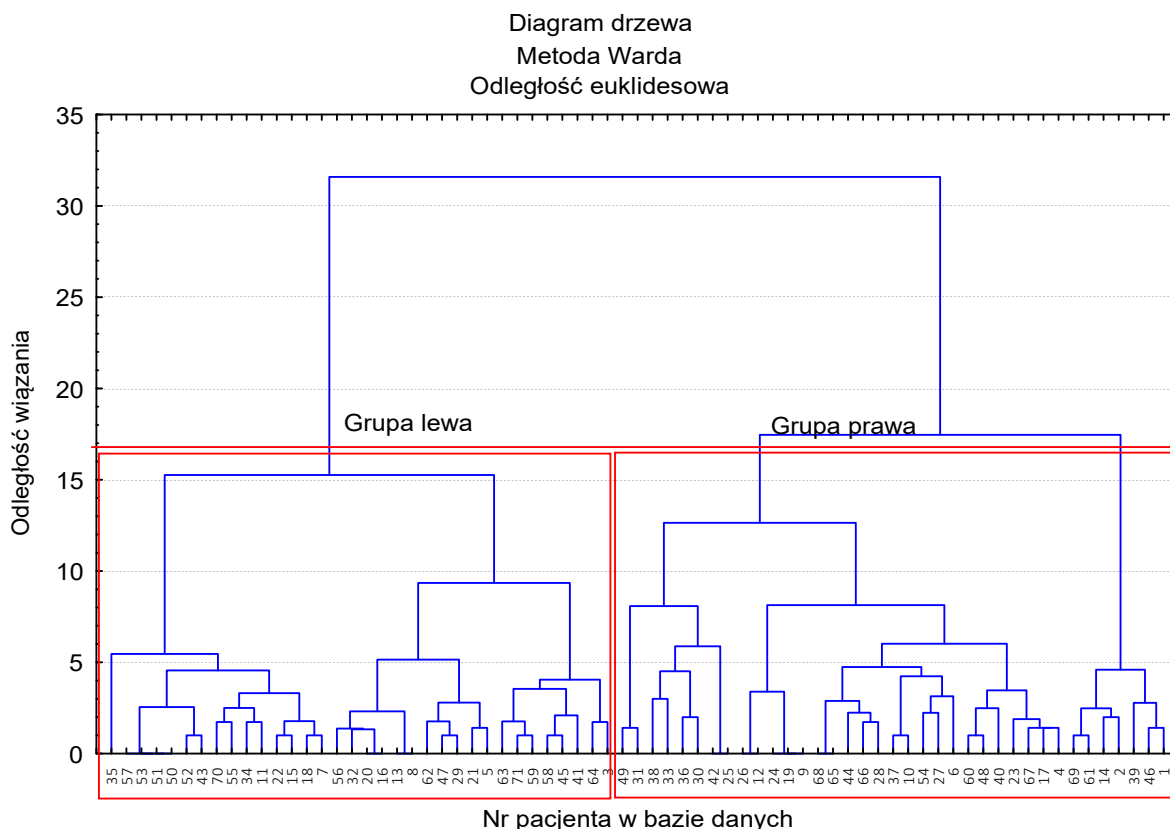
Tabela 29. Wartości współczynników korelacji Pearsona zmian morfologicznych płuc w TKWR z parametrami bodypletyzmoграфicznymi (pogrubioną czcionką zaznaczano współczynniki korelacji istotne statystycznie na poziomie $p < 0,05$).

| | wielk. rozstrz. | zgrub. Ścian | rozległ. rozstrz. | zasięg rozstrz. | bulle rozedm. | rozedma | perfuzja mozaik. | niedodmy | korki śluzu | wynik |
|-----------|-----------------|--------------|-------------------|-----------------|---------------|--------------|------------------|----------|-------------|--------------|
| DLCO | -0,13 | -0,0 | 0,07 | -0,10 | -0,11 | -0,36 | -0,05 | -0,24 | -0,27 | 0,24 |
| Rtot | 0,16 | 0,08 | 0,19 | 0,30 | 0,12 | 0,01 | -0,11 | 0,12 | 0,21 | -0,23 |
| ITGV | 0,06 | -0,07 | 0,11 | 0,12 | 0,29 | 0,24 | 0,02 | -0,06 | 0,12 | -0,19 |
| Pred | 0,07 | -0,08 | -0,10 | -0,08 | 0,16 | 0,07 | -0,24 | -0,08 | -0,01 | 0,06 |
| Best/Pred | -0,01 | -0,02 | 0,16 | 0,15 | 0,18 | 0,23 | 0,14 | -0,04 | 0,07 | -0,20 |
| Percentyl | 0,12 | -0,02 | 0,30 | 0,25 | 0,16 | 0,25 | 0,12 | 0,07 | 0,04 | -0,30 |
| RV Best | 0,12 | -0,12 | 0,05 | 0,18 | 0,28 | 0,23 | 0,01 | -0,11 | 0,08 | -0,17 |
| Pred | 0,08 | 0,00 | -0,19 | 0,02 | 0,11 | -0,00 | -0,11 | -0,06 | 0,01 | 0,04 |
| Best/Pred | 0,06 | -0,08 | 0,16 | 0,18 | 0,22 | 0,23 | 0,09 | -0,07 | 0,05 | -0,20 |
| Percentyl | 0,14 | -0,02 | 0,22 | 0,19 | 0,11 | 0,04 | 0,08 | 0,04 | -0,06 | -0,18 |
| TLC | -0,02 | 0,23 | 0,16 | -0,01 | -0,04 | 0,15 | -0,08 | 0,09 | 0,19 | -0,13 |
| Pred | 0,08 | -0,10 | -0,21 | -0,08 | 0,24 | 0,14 | -0,21 | -0,05 | -0,01 | 0,05 |
| Best/Pred | -0,04 | -0,13 | 0,05 | -0,02 | 0,06 | 0,14 | 0,10 | -0,01 | 0,08 | -0,05 |
| Percentyl | 0,07 | -0,02 | -0,06 | -0,05 | 0,02 | 0,20 | 0,21 | -0,15 | 0,05 | -0,05 |
| RV%TLC | 0,14 | 0,01 | 0,23 | 0,37 | 0,23 | 0,25 | 0,13 | -0,12 | 0,11 | -0,32 |
| Percentyl | 0,04 | -0,03 | 0,18 | 0,21 | 0,17 | 0,09 | -0,07 | -0,16 | -0,19 | -0,10 |

wynik – wartość współczynnika korelacji

4.15 Wyniki analizy wieloczynnikowej.

W formie graficznej przedstawiono dendrogram grupowania metodą Warda wykonany na podstawie 9 parametrów charakteryzujących zmiany oskrzelowo-płucne w TKWR w grupie 71 pacjentów. Przy odległości skupienia równej 18,0 widoczne są wyraźnie wyodrębnione dwa duże skupienia chorych, które zostały oznaczone jako grupa lewa i grupa prawa. Grupa lewa o liczebności równej 33 pacjentów i nieco większa grupa prawa o liczebności 38 pacjentów. Na osi poziomej pacjenci zostali oznaczeni numerami z bazy danych (Rycina 9).



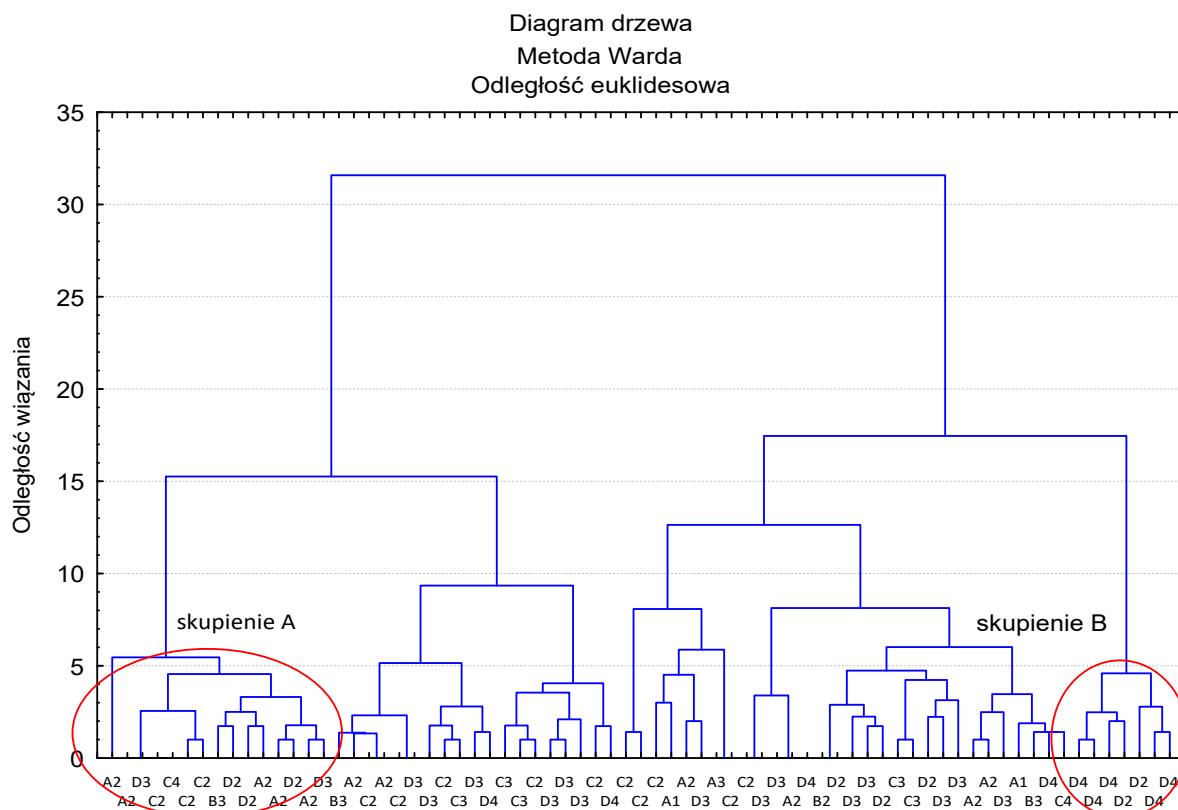
Rycina 9. Diagram drzewa metodą Warda wykonany na podstawie 9 cech charakteryzujących zmiany oskrzelowo-płucne w TKWR w grupie 71 pacjentów.

Wyniki oceny statystycznej istotności różnic analizowanych parametrów u pacjentów z obu skupień uzyskano na podstawie testu t-Studenta (zmiennie ciągłe o zgodnej wariancji) lub testu U Manna-Whitneya (zmiennie kategoryjne). Test U Manna-Whitneya wykazał brak istotnej różnicy w proporcji płci pomiędzy skupieniami ($U=610$ i $p=0,84$). Średnie wartości analizowanych zmiennych w grupie prawej i lewej wykazały statystycznie istotne różnice w zakresie oceny punktowej w skali BODE, parametrów czynnościowych: $FEV_3\%FVC$, R_{tot} i $RV\%TLC$ oraz wielkości, rozległości i zasięgu rozstrzeni oskrzeli, a także zgrubienia ścian oskrzeli i końcowego wyniku oceny zaawansowania zmian morfologicznych płuc wg Bhalla. Średnie wartości wyniku w skali Bhalla oraz $FEV_3\%FVC$ były niższe a pozostałych zmiennych wyższe u chorych skupionych w grupie prawej (Tabela 30).

Tabela 30. Ocena istotności statystycznej różnic zmiennych charakteryzujących pacjentów z lewego i prawego skupienia dendrogramu Warda (pogrubioną czcionką zaznaczono istotne różnice).

| Zmienna | Średnia dla grupy Lewej | Średnia dla grupy Prawej | p |
|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------|
| Wiek | 66,7 | 65,7 | 0,60 |
| Liczba zaostreń | 1,5 | 1,5 | 0,85 |
| Liczba hospitalizacji | 1,0 | 0,9 | 0,65 |
| MRC | 1,7 | 2,0 | 0,14 |
| CAT | 0,5 | 0,6 | 0,22 |
| BODE | 3,1 | 4,3 | 0,02 |
| ABCD | 3,1 | 3,0 | 0,62 |
| Obturbacja wg GOLD | 2,4 | 2,7 | 0,08 |
| BMI (kg/m ²) | 27,4 | 27,8 | 0,77 |
| VC [l] | 2,4 | 2,3 | 0,37 |
| VC % | 73,5 | 69,3 | 0,24 |
| FVC [l] | 2,3 | 2,1 | 0,30 |
| FVC % | 71,7 | 66,8 | 0,21 |
| FEV ₁ [l] | 1,3 | 1,2 | 0,34 |
| FEV ₁ % | 51,3 | 45,4 | 0,16 |
| FEV ₁ %FVC | 57,6 | 52,8 | 0,08 |
| FEV ₃ %FVC | 84,5 | 79,1 | 0,03 |
| DLCO | 43,8 | 44,0 | 0,97 |
| Rtot | 0,6 | 0,8 | 0,00 |
| ITGV | 4,6 | 4,6 | 0,95 |
| Pred | 3,2 | 3,1 | 0,54 |
| Best%Pred | 151,5 | 152,8 | 0,90 |
| Percentyl | 84,2 | 94,9 | 0,04 |
| RV Best | 4,2 | 4,3 | 0,74 |
| Pred | 2,3 | 2,3 | 0,78 |
| Best%Pred | 185,6 | 190,6 | 0,74 |
| Percentyl | 91,5 | 97,5 | 0,12 |
| TLC | 6,8 | 9,2 | 0,44 |
| Pred | 5,8 | 5,5 | 0,22 |
| Best%Pred | 119,9 | 116,6 | 0,48 |
| Percentyl | 82,7 | 78,4 | 0,47 |
| RV%TLC | 59,4 | 66,6 | 0,01 |
| Percentyl | 92,1 | 93,9 | 0,63 |
| Bulle | 0,4 | 0,4 | 0,91 |
| CLE | 0,2 | 0,4 | 0,12 |
| PLE | 0,3 | 0,4 | 0,33 |
| PSE | 0,2 | 0,1 | 0,20 |
| Wielkość rozstrzeni | 0,8 | 1,5 | 0,00 |
| Zgrubienie ścian | 0,2 | 0,8 | 0,00 |
| Rozległość rozstrzeni | 0,5 | 2,2 | 0,00 |
| Zasięg rozstrzeni | 0,4 | 1,7 | 0,00 |
| Bulle rozedmowe | 0,4 | 0,7 | 0,19 |
| Rozedma | 1,0 | 1,2 | 0,41 |
| Perfuzja mozaikowa | 0,4 | 0,5 | 0,59 |
| Niedodma | 0,4 | 0,6 | 0,31 |
| Korki śluzowe | 0,2 | 0,3 | 0,18 |
| Wynik | 20,6 | 15,6 | 0,00 |

Wszystkie zmiany morfologiczne płuc oceniane w TKWR z uwzględnieniem stopnia obturacji oskrzeli wg GOLD i zaawansowania choroby wg klasyfikacji ABCD posłużyły do wyodrębnienia w diagramie drzewa Warda dwóch skrajnych skupień: A i B (Rycina 10).



Rycina 10. Diagram drzewa metodą Warda wykonany na podstawie 9 cech charakteryzujących zmiany oskrzelowo-płucne w TKWR w grupie 71 pacjentów.

Skupienie A obejmuje 8 mężczyzn w wieku od 55-78 lat i 7 kobiet w wieku 54-76 lat. Siedmiu pacjentów charakteryzuje się nadwagą, czterech otyłością (I stopnia dwóch chorych oraz II i III stopnia po jednym chorym). Sumaryczna liczba punktów wg skali BODE ≥ 7 cechuje tylko dwóch chorych. Pod względem zaawansowania choroby i stopnia ciężkości obturacji jest to grupa zróżnicowana (A2- 5 chorych, B3- 2 chorych, C2- 3 chorych, C4- 1 chory, D2- 3 chorych i D3- 1 chory). Wynik wg punktacji Bhalla wynoszący 19-24 punkty świadczy o niedużym nasileniu zmian śródmiąższowych płuc. Analiza tej grupy chorych pozwala wnioskować, że nieduże nasilenie zmian oskrzelowo-płucnych obserwowanych w obrazie TKWR może występować u osób w każdej grupie zaawansowania POChP (A - D) i może być związane z mniejszym stopniem ciężkości obturacji oskrzeli i lepszym rokowaniem (Tabela 31)

Tabela 31. Dane indywidualne 15 pacjentów - skupienie A.

| Płeć | Wiek | BMI | BMI | BODE | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|------|------|------|------------------------|------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| M | 57 | 29,8 | Nadwaga | 5 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 24 |
| K | 76 | 26,3 | Nadwaga | 5 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 22 |
| M | 55 | 37,2 | Otyłość II stopnia | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 23 |
| K | 69 | 33,9 | Otyłość I stopnia | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 23 |
| M | 67 | 25,8 | Nadwaga | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 24 |
| M | 75 | 15,6 | Norma | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 19 |
| K | 70 | | Nadwaga | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 2 | 19 |
| M | 78 | 27,3 | Nadwaga | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 21 |
| M | 61 | 27,2 | Nadwaga | 8 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 23 |
| K | 61 | 29,3 | Nadwaga | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 23 |
| M | 67 | 32,8 | Otyłość I stopnia | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 22 |
| K | 54 | 40,6 | Otyłość III stopnia | 7 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 23 |
| M | 75 | 20,7 | Norma | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 22 |
| K | 69 | 24,5 | Norma | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 23 |
| K | 70 | 15,6 | Norma | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 2 | 0 | 4 | 19 |

Oznaczenia w tabeli:

1. Rozstrzenie oskrzeli
2. Zgrubienie ścian oskrzeli
3. Rozległość rozstrzeni oskrzeli (liczba segmentów)
4. Zasięg rozstrzeni oskrzeli (generacja oskrzeli)
5. Bulle rozedmowe (liczba)
6. Rozedma (ilość segmentów)
7. Perfuzja mozaikowa
8. Niedodmy/zagęszczenia
9. Korki śluzu (liczba segmentów)
10. Wynik- suma punktów przyporządkowanych poszczególnym zmianom w skali Bhalla po odjęciu od liczby 25

Norma - waga prawidłowa
 Nadwaga
 Otyłość I stopnia

Skupienie B obejmuje 6 mężczyzn w wieku od 59-68 lat i jedną kobietę w wieku 57 lat, zakwalifikowanych do grupy D zaawansowania choroby. W przypadku pięciu chorych potwierdzono bardzo ciężką obturację oskrzeli, w pozostałych umiarkowaną. Trzech pacjentów charakteryzuje się otyłością I stopnia i dwiema nadwagą. Sumaryczna liczba punktów wg skali BODE ≥ 7 dotyczy czterech chorych, dla pozostałych wynosi odpowiednio 3, 4 i 6 punktów. Występowanie oraz rozległość i zasięg rozstrzeni oskrzeli, a także liczba segmentów zmienionych przez rozedmę i liczba bulli ocenione zostały na 2-3 punkty. Nie wykazano obecności perfuzji mozaikowej. Wynik wg Bhalla wynoszący 8-14 punktów wskazuje na duże nasilenie zmian morfologicznych płuc, które związane są ze znacznym zaawansowaniem POChP (grupa D) oraz w większości przypadków z bardzo ciężką obturacją oskrzeli i złym rokowaniem (Rycina 10, Tabela 32).

Tabela 32. Dane indywidualne 7 pacjentów - skupienie B.

| Płeć | Wiek | BMI | BMI | BODE | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|------|------|-------|-------------------|------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| M | 59 | 23,4 | Norma | 7 | 3 | 1 | 3 | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 10 |
| M | 69 | 32,7 | Otyłość I stopnia | 3 | 1 | 0 | 3 | 3 | 3 | 2 | 0 | 1 | 0 | 12 |
| M | 63 | 31,6 | Otyłość I stopnia | 6 | 2 | 1 | 2 | 3 | 3 | 2 | 0 | 1 | 1 | 10 |
| M | 73 | 31,58 | Otyłość I stopnia | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 11 |
| M | 61 | 19,6 | Norma | 8 | 3 | 2 | 3 | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 8 |
| K | 57 | 27,9 | Nadwaga | 8 | 1 | 0 | 2 | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 14 |
| M | 68 | 28,4 | Nadwaga | 8 | 2 | 0 | 2 | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 13 |

Oznaczenia w tabeli:

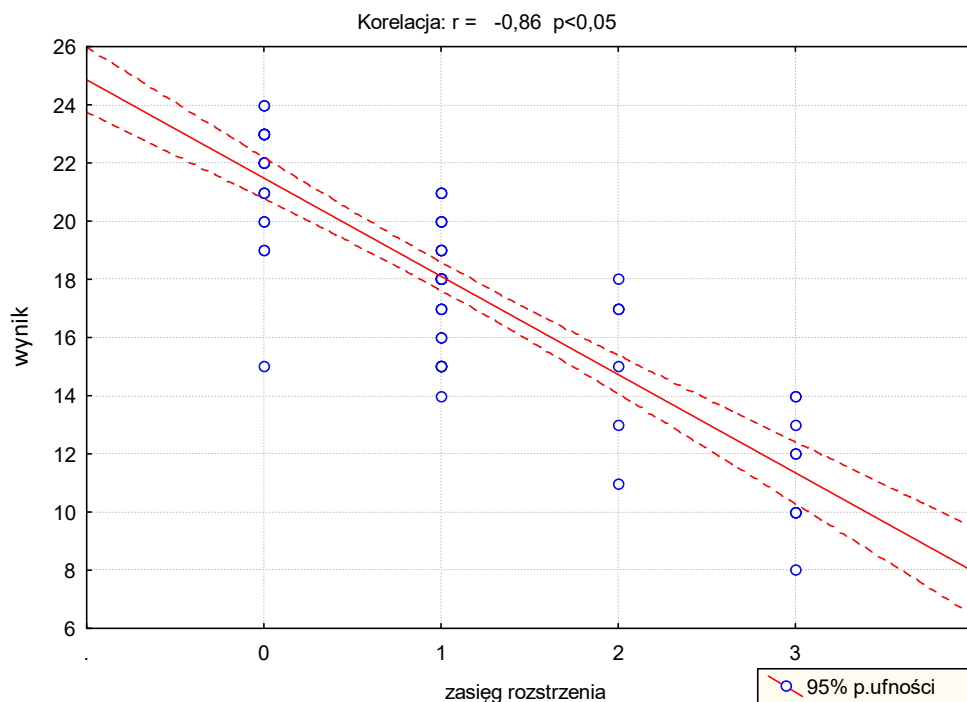
1. Rozstrzenie oskrzeli
 2. Zgrubienie ścian oskrzeli
 3. Rozległość rozstrzeni oskrzeli (liczba segmentów)
 4. Zasięg rozstrzeni oskrzeli (generacja oskrzeli)
 5. Bulle rozedmowe (liczba)
 6. Rozedma (ilość segmentów)
 7. Perfuzja mozaikowa
 8. Niedodmy/zagęszczenia
 9. Korki śluzu (liczba segmentów)
 10. Wynik - suma punktów przyporządkowanych poszczególnym zmianom w skali Bhalla po odjęciu od liczby 25
- Norma - waga prawidłowa
 Nadwaga
 Otyłość I stopnia

Zasięg rozstrzeni oskrzeli stanowi najlepszą cechę diagnostyczną ponieważ wykazuje istotną korelację zarówno z zaawansowaniem POChP wg klasyfikacji ABCD jak i stopniem ciężkości obturacji dróg oddechowych wg GOLD. Liczba bulli rozedmowych istotnie koreluje z zaawansowaniem choroby, a rozległość rozedmy ze stopniem obturacji oskrzeli (Tabela 33, Rycina.11).

Tabela 33. Ocena przydatności diagnostycznej wybranych zmian morfologicznych płuc w TKWR klatki piersiowej (pogrubioną czcionką zaznaczano współczynniki korelacji istotne statystycznie na poziomie $p < 0,05$).

| | ABCD | POCHP wg GOLD | Wynik |
|-----------------------|-------------|---------------|--------------|
| Rozstrzenie | 0,02 | 0,09 | -0,63 |
| Zgrubienie ścian | 0,01 | -0,10 | -0,50 |
| Rozległość rozstrzeni | 0,07 | 0,15 | -0,67 |
| Zasięg rozstrzeni | 0,32 | 0,24 | -0,86 |
| Bulle rozedmowe | 0,34 | 0,04 | -0,62 |
| Rozedma | 0,21 | 0,25 | -0,38 |
| Perfuzja mozaikowa | 0,06 | -0,17 | -0,29 |
| Niedodmy/zagęszczenia | 0,13 | -0,09 | -0,25 |
| Korki śluzu | 0,14 | 0,24 | -0,40 |

Wynik- wartość współczynnika korelacji.



Rycina 11. Zależność pomiędzy zasięgiem rozstrzeni oskrzeli i wartością współczynnika korelacji.

4.16. Charakterystyka fenotypów POChP.

Wykonane obliczenia wartości zmiennych analizowanych w pracy i przeprowadzone korelacje umożliwiły określenie cech charakteryzujących podstawowe fenotypy przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Chorzy z fenotypem z przewlekłym zapaleniem oskrzeli charakteryzowali się stwierdzonym w badaniu TKWR zgrubieniem ścian oskrzeli. Zmiany tego typu nie korelowały istotnie ujemnie z wartościami parametrów spirometrycznych i dodatkowo z wartościami parametrów ocenionych w bodypletyzmozografii.

Fenotyp choroby z rozstrzeniami oskrzeli charakteryzowały duże rozmiary rozstrzeni, znaczna rozległość rozstrzeni wyrażona liczbą zajętych segmentów oraz zasięg rozstrzeni obejmujący dalsze generacje oskrzeli. W grupie chorych z tym fenotypem zasięg rozstrzeni oskrzeli korelował istotnie ujemnie ze stopniem ciężkości obturacji wyrażonym wartością FEV_1 oraz takimi parametrami spirometrycznymi jak VC i FEV_3/FVC . Stwierdzono istotnie dodatnią korelację zasięgu rozstrzeni oskrzeli z wartościami bodypletyzmozograficznymi R_{tot} i $RV\%TLC$.

Chorzy z fenotypem rozedmy płuc charakteryzowali się obecnością bulli rozedmowych oraz różnych typów rozedmy płuc (rozedmy środka zrazika, rozedmy całego zrazika i rozedmy okołoprzegrodowej). Wartości VC, FEV₁, FEV₃/FVC i DLCO wykazały istotną ujemną korelację z liczbą segmentów zajętych przez rozedmę. Stwierdzono istotną dodatnią korelację pomiędzy liczbą segmentów zmienionych rozedmowo a wartościami Rtot i RV%TLC.

5. Dyskusja.

Wyniki przeprowadzonych na szeroką skalę badań epidemiologicznych w 2010 roku pozwoliły określić liczbę chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) na 384 miliony, a liczbę zgonów spowodowanych chorobą w tym samym okresie na 3 miliony. Szacuje się, że utrzymująca się tendencja wzrostowa nałogu palenia tytoniu w krajach rozwijających się i starzenie się populacji w krajach o wysokim dochodzie spowoduje wzrost liczby zgonów do 2030 roku do ponad 4,5 milionów przypadków na 1 rok [42, 43, 44].

Wynika stąd potrzeba systematycznego modyfikowania metod zapobiegania, diagnostyki i leczenia POChP w oparciu o dotychczasowy stan wiedzy. Wszyscy chorzy, objęci badaniem byli czynnymi palaczami papierosów lub palili w przeszłości przez okres co najmniej 10 lat.

Wiek stanowi czynnik ryzyka rozwoju choroby. Wykazano, że niektóre procesy starzenia się oskrzeli i płuc przebiegają podobnie do zmian strukturalnych w przebiegu POChP. Według najnowszych danych pochodzących z krajów rozwiniętych wynika, że rozpowszechnienie choroby jest obecnie podobne u mężczyzn i kobiet, odzwierciedlając zmieniające się wzorce palenia tytoniu oraz fakt, że przebieg choroby u kobiet może być cięższy [45]. W grupie 71 chorych objętych badaniem przeważali mężczyźni, których było 42 w wieku 47-87 lat. Liczba kobiet wyniosła 29 kobiet w wieku 50-84 lat. Średnia wieku mężczyzn i kobiet była podobna i wyniosła odpowiednio $66,5 \pm 8,8$ lat i $65,7 \pm 7,6$ lat.

Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego u chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP jest zbliżone do częstości występowania nadciśnienia w populacji ogólnej i wynosi 28%. Uważa się że, problem współwystępowania nadciśnienia i POChP może być poważniejszy niż wynika to z aktualnych danych epidemiologicznych i dotyczyć nawet 50% pacjentów z ograniczeniami rezerw wentylacyjnych płuc, u których nie występują objawy kliniczne choroby. Szacuje się współwystępowanie nadciśnienia tętniczego i POChP u około 500 tysięcy chorych [46]. W grupie osób włączonych do badania nadciśnienie tętnicze potwierdzono u 89% chorych.

Wyniki opublikowanych badań wskazują, że niedobór masy ciała i masy mięśniowej związane są z gorszym rokowaniem chorych na POChP. Niedożywienie w przebiegu choroby może dotyczyć 10–15% przypadków w mniej zaawansowanych stadiach choroby i 50% chorych stadium znacznie zaawansowanym [47]. W innym opracowaniu stwierdzono, że

zarówno niedobór masy ciała jak i nadwaga związane są z częstszymi zaostrzeniami wymagającymi hospitalizacji [48]. W przebadanej przez mnie grupie chorych nie stwierdzono żadnego przypadku z niedoborem masy ciała. Prawidłową masę ciała stwierdzono u 34% chorych, nadwagę u 39% i otyłość w od pierwszego do trzeciego stopnia u 28% pacjentów.

Liczba przebytych zaostrzeń choroby w grupie objętej badaniem w okresie ostatnich 12 miesięcy była zróżnicowana. Jedno zaostrzenie wymagające intensyfikacji leczenia dotyczyło 38% pacjentów, dwa zaostrzenia 31% i trzy zaostrzenia 17% chorych. Wolnych od zaostrzenia choroby było 14 % objętych badaniem. Częstość występowania zaostrzeń nie była bezpośrednio związana z częstością hospitalizacji. Prawie 1/4 chorych (24%) ze stwierdzonym zaostrzeniem POChP nie wymagało pobytu na oddziale szpitalnym. W przypadku 62% pacjentów konieczna była 1 hospitalizacja, 11% chorych wymagało 2 pobytów na oddziale, a 3% przebywało na nim trzykrotnie. Medrano i wsp. wykazali, że częstość hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby dotyczy średnio 10% chorych, a częstość interwencji w szpitalnych oddziałach ratunkowych 2% pacjentów. Średni czas pobytu w na oddziale szpitalnym wynosi 8,25 dnia [49].

Określony przez chorych objętych badaniem stopień nasilenia duszności w skali mMRC wykazał jej nasilenie w stopniu zerowym u 42% pacjentów i w stopniu pierwszym u 35% chorych. Całościowa ocena objawów POChP określona na podstawie testu CAT wykazała, że wartości poniżej 10 punktów uzyskało 44% pacjentów, a pozostała większość chorych 10 punktów i więcej. Pomiary objawów za pomocą kwestionariusza mMRC lub testu CAT rekomendowane przez GOLD różnią się metodyką. Skala mMRC jest powszechnie stosowana do oceny duszności z powodu swojej zwięzłości i prostoty wykonania. Stanowi jednak tylko jednowymiarowy pomiar ilościowy jednego objawu. Test CAT jest wielowymiarową metodą, która ocenia 8 pozycji; nie tylko duszność, ale także inne objawy choroby i stan zdrowia. Udowodniono, że wynik mMRC wykazuje szeroki zakres korelacji z każdą pozycją w teście CAT ($r = 0,290$ dla pozycji określającej zaleganie płwociny do $r = 0,731$ dla pozycji określającej nasilenie duszności, $p < 0,001$). [50].

Zaktualizowana strategia postępowania w POChP wg GOLD oddzieliła czterostopniową klasyfikację spirometryczną określającą stopień ciężkości obturacji oskrzeli od grup ABCD zdefiniowanych przez objawy choroby i zaostrzenia [51]. Zastosowanie aktualnych wytycznych do grupy 71 chorych objętych badaniem pozwoliło zakwalifikować 17% spośród nich do grupy A, 7% do grupy B, 28% do grupy C i 48% do grupy D. Pomiary spirometryczne wartości FEV₁ przeprowadzone po leku

rozszerzającym oskrzela pozwoliły na zakwalifikowanie chorych do jednego z czterech stopni ciężkości obturacji dróg oddechowych. Umiarkowaną i ciężką obturację oskrzeli stwierdzono odpowiednio w 46,5% i 38% przypadków, lekką wykazano u 4,2% badanych a bardzo ciężką u 11,3%. Przypisanie chorego do określonej grupy nie musi być związane z określoną ciężkością obturacji oskrzeli, na co wskazują wyniki badań własnych. Han udowodnił słabą korelację pomiędzy wartościami FEV₁ a objawami choroby i stanem klinicznym chorego [52]. Oddzielenie kategorii zaawansowania ABCD od oceny spirometrycznej ma na celu optymalizację leczenia chorych na POChP zmierzającego do personalizacji terapii [1].

Zastosowana w badaniach własnych skala BODE pozwoliła na prognozowanie długości przeżycia i ryzyka zgonu chorych. Sumaryczną liczbę uzyskanych punktów ≥ 7 związaną z gorszym rokowaniem i większym ryzykiem zgonu stwierdzono jedynie u 14% pacjentów pomimo, że 76% badanych zakwalifikowanych zostało do kategorii C i D zaawansowania choroby. Opublikowane dotychczas wyniki badań potwierdziły wartość rokowniczą skali BODE i wykazały, że liczba uzyskanych punktów dobrze odzwierciedla zaawansowanie zmian rozedmowych obserwowanych w tomografii komputerowej klatki piersiowej niż inne czynniki, jak np. duszność [53, 54, 55].

Zmiany oskrzelowo-płucne obserwowane w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR) z uwzględnieniem częstości ich występowania i stopnia nasilenia zostały określone przy wykorzystaniu zmodyfikowanego przez mnie na potrzeby pracy systemu punktowej oceny wg. Bhalla. Modyfikacja polegała na wyeliminowaniu z oceny nieprawidłowości nie obserwowanych w TKWR w badanej grupie chorych. Zastosowanie systemu oceny Bhalla wykorzystywanego dotychczas u chorych na mukowiscydozę umożliwiło przeprowadzenie korelacji zaawansowania poszczególnych typów zmian śródmiąższowych z innymi zmiennymi analizowanymi w pracy. Dominującymi nieprawidłowościami w stopniu pierwszym zaawansowania zmian morfologicznych płuc okazały się wielkość rozstrzeni oskrzeli (70%), ich rozległość (32%) i zasięg (44%). W stopniu drugim zaawansowania zmian dominowała rozedma płuc (44% chorych). Obecność korków śluzowych (21%) i bulli rozedmowych (20%) oraz perfuzji mozaikowej (20%) i obszarów niedodmy lub zagęszczeń (35%) stwierdzano najczęściej w pierwszym stopniu zaawansowania. TKWR umożliwiła ponadto określenie liczby segmentów objętych rozedmą oraz wyróżnienie jej podtypów. Rozedmę środka zrazika (CLE) rozpoznano u 24 chorych, rozedmę całego zrazika (PLE) u 29 chorych i rozedmę okołoprzegrodową (PSE) w 9 przypadkach. Bulle rozedmowe stwierdzono u 19 chorych. Żaden z analizowanych typów rozedmy (bulle, CLE, PLE, PSE) nie wykazał statystycznie istotnego zróżnicowania w odniesieniu do stopni

ciężkości obturacji dróg oddechowych. Badania innych autorów potwierdziły ujemną korelację pomiędzy zaawansowaniem rozedmy płuc a wartościami BMI [56]. Nie wykazały ponadto statystycznie istotnej zależności pomiędzy nasileniem rozedmy a wiekiem chorych, płcią i wartościami FEV₁. U chorych z przewagą rozedmy płuc udział rozstrzeni oskrzeli w obrazie TKWR był większy. Rozedma płuc i wartości FEV₁ uznane zostały za niezależne czynniki predykcyjne rozstrzeni oskrzeli u chorych na POChP [56, 57]. Pomimo, że TKWR stanowi uznaną metodę w diagnostyce zmian morfologicznych płuc u chorych na POChP trwają prace nad bardziej zaawansowanymi technikami obrazowania, takimi jak metoda rezonansu magnetycznego (RM) z użyciem gazów szlachetnych, mikro-tomografia komputerowa (mikro-TK) i optyczna tomografia koherencyjna (OCT - optical coherence tomography) oraz densytometria płuc. Rozwijanie nowych metod obrazowania ma na celu pogłębienie wiedzy na temat zmian strukturalnych i zaburzeń czynnościowych w przebiegu POChP. Densytometria płuc umożliwia identyfikację fenotypu podatnego na zaostrzenia choroby a RM z użyciem gazów szlachetnych oferuje wgląd w drogi oddechowe i zmiany śródmiąższowe umożliwiając określenie regionalnej dystrybucji przepływu powietrza. Mikro-TK pozwala na badanie mikroarchitektury płuc *ex vivo* dając niemal mikroskopowy obraz oskrzelików końcowych i pęcherzyków płucnych. Optyczna tomografia koherencyjna umożliwia wizualizację mikrostruktury ścian dróg oddechowych (nabłonek, mięśnie gładkie, naczynia krwionośne, chrząstkę) oraz dróg oddechowych w czasie rzeczywistym *in vivo* [58].

Przeprowadzona przeze mnie w badanej grupie chorych analiza jednocechowa wykazała istotne różnice wartości spirometrycznych parametrów objętościowych i przepływowo-tych w zależności od stopnia ciężkości obturacji oskrzeli. Analizowane wartości FEV₁/FVC, FEV₃/FVC, VC, FVC i FEV₁ ulegały zmniejszeniu wraz ze wzrostem stopnia obturacji. Obserwacje własne potwierdzają inni badacze wskazując dodatkowo na fakt, że zmniejszenie wartości parametrów objętościowych może być zaburzeniem czynnościowym poprzedzającym zmniejszenie wartości FEV₁, spowodowanym pułapką powietrzną [59].

Wykorzystany w pracy własnej wskaźnik FEV₃/FVC jest rekomendowany przez naukowców jako czułe narzędzie do wczesnego rozpoznawania obturacji obwodowych oskrzeli o średnicy poniżej 2 mm [60]. Proponowane jest uwzględnienie tego wskaźnika w rutynowych pomiarach spirometrycznych [61, 62]. Analizując w pracy własnej wartości parametrów bodypletyzmo-tycznych, takich jak R_{tot}, ITGV, TLC, RV i RV/TLC w odniesieniu do stopnia ciężkości obturacji stwierdzono ich istotne różnice, lecz w przeciwieństwie do wartości parametrów spirometrycznych ulegały one zwiększeniu wraz z nasileniem obturacji. Wykładnikiem rozdęcia płuc jest podwyższenie wartości wskaźnika RV/TLC [63].

Podwyższone inne parametry charakteryzujące rozdęcie, takie jak RV, TLC, ITGV i oznaczona metodą rozcieńczenia helu wartość FRC wskazują na pułapkę powietrzną, która jest skutkiem obturacji drobnych oskrzeli i prowadzi do zaburzeń wentylacji pęcherzykowej [64].

Założeniem pracy było między innymi wyznaczenie parametrów czynnościowych korelujących istotnie z określonymi zmianami morfologicznymi płuc, które byłyby przydatne w codziennej praktyce klinicznej do wstępnego typowania charakteru zmian morfologicznych oraz fenotypu POChP. W tym celu zostały przeprowadzone korelacje nasilenia zmian oskrzelowo-płucnych obserwowanych w TKWR z grupami zaawansowania choroby ABCD, stopniami ciężkości obturacji wg GOLD oraz wartościami wybranych parametrów spirometrycznych i bodypletyzmograficznych. Badania własne wykazały, że zasięg rozstrzeni oskrzeli jest cechą wykazującą statystycznie istotną dodatnią korelację zarówno z nasileniem choroby wg kategorii ABCD i stopniem nasilenia obturacji oskrzeli wyrażonym wartością FEV₁. Stwierdzono, że liczba bulli rozedmowych istotnie dodatnio korelowała z grupą zaawansowania choroby, a liczba segmentów zajętych przez rozedmę lub korki śluzowe ze stopniem obturacji oskrzeli. Badania własne wykazały istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy wskaźnikiem FEV₁/FVC a rozstrzeniami oskrzeli, liczbą bulli rozedmowych i liczbą segmentów z obecnością korków śluzu. Każda wartość liczbowa lub procentowa wskaźnika < 5 percentyla wskazuje jedynie na obturację dróg oddechowych. Praktyczne znaczenie przypisano wartościom FEV₁ i FEV₃/FVC, które w badanej grupie chorych korelowały istotnie ujemnie z zasięgiem rozstrzeni oskrzeli i liczbą segmentów płuc zmienionych przez rozedmę. Podobne spostrzeżenia dotyczące zależności pomiędzy zmianami morfologicznymi stwierdzanymi w HRCT a zaburzeniami wentylacji rozpoznawanymi w spirometrii zostały przedstawione przez innych autorów [17]. W wyniku przeprowadzonej analizy zależności pomiędzy zaawansowaniem zmian morfologicznych płuc i wartościami parametrów bodypletyzmograficznych stwierdzono przydatność kliniczną R_{tot} i RV%TLC, których wartości korelowały istotnie dodatnio z zasięgiem rozstrzeni oskrzeli i rozedmą płuc.

Powszechnie wiadomo, że pomiary spirometryczne FEV₁ i FEV₁/FVC należą do podstawowych badań czynnościowych w rozpoznawaniu i określaniu stopnia ciężkości POChP. Jednakże jak udowodnili inni badacze POChP jest chorobą złożoną, która charakteryzuje się między innymi ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, obecnością pułapki powietrznej i rozedmy płuc. Zmniejszenie wartości FEV₁ wynika przede wszystkim z zaburzonej drożności dróg oddechowych i rozedmy, co w połączeniu ze zmianami morfologicznymi płuc prowadzi do ich rozdęcia [65]. Autorzy

innej publikacji potwierdzili, że wartości TLC%pred, RV%pred i RV/TLC znacznie wzrastają wraz ze spadkiem ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe i wskazują, że ograniczenie przepływu powietrza i wytworzona pułapka powietrzna stanowią wspólną patofizjologiczną nieprawidłowość w przebiegu POChP. Sugerują ponadto, że badanie pletyzmograficzne może być ważnym uzupełnieniem do spirometrii w kompleksowej ocenie chorych na POChP [66].

Przeprowadzona w oparciu o własny materiał badawczy analiza wielocechowa metodą Warda uwzględniająca zmienne opisujące ogólną charakterystykę chorych, badania czynnościowe i zmiany morfologiczne płuc umożliwiła wyodrębnienie dwóch dużych skupień chorych oraz dwóch skrajnych, mniejszych. Średnie wartości analizowanych zmiennych wykazały statystycznie istotne różnice pomiędzy obu skupieniami w zakresie oceny punktowej w skali BODE, parametrów czynnościowych: FEV₃%FVC, R_{tot} i RV%TLC oraz zmian morfologicznych takich jak wielkość, rozległość i zasięg rozstrzeni oskrzeli a także zgrubienia ścian oskrzeli i końcowego wyniku oceny zaawansowania zmian morfologicznych płuc wg Bhalla. Analiza metodą Warda dowiodła, że większemu zaawansowaniu określonych zmian morfologicznych odpowiadają z bardziej nasilone wybrane zaburzenia czynnościowe układu oddechowego oraz gorsze rokowanie i większe ryzyko zgonu.

W pracy własnej wykazano, że zasięg rozstrzeni oskrzeli stanowi najlepszą morfologiczną cechę diagnostyczną ponieważ wykazuje istotną korelację zarówno z zaawansowaniem POChP jak i stopniem ciężkości obturacji wg GOLD, natomiast liczba bulli rozedmowych istotnie koreluje z zaawansowaniem choroby a rozległość rozedmy ze stopniem obturacji oskrzeli wyrażonym wartością FEV₁. Patel także zaobserwował związek pomiędzy występowaniem rozstrzeni oskrzeli a obturacją dróg oddechowych w różnym stopniu zaawansowania [67].

W oparciu o przeprowadzone obliczenia i korelacje wartości zmiennych analizowanych w pracy własnej wyodrębniono podstawowe fenotypy przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Chorzy z fenotypem POChP z przewlekłym zapaleniem oskrzeli charakteryzowali się zgrubieniami ścian oskrzeli stwierdzanymi w TKWR klatki piersiowej. Nie wykazano istotnej ujemnej korelacji tego typu zmian z wartościami parametrów spirometrycznych i istotnej dodatniej korelacji z wartościami parametrów bodypletyzmograficznych. Na znaczenie TKWR w ocenie zmian morfologicznych oskrzeli oraz występowanie ujemnej korelacji pomiędzy wybranymi parametrami czynnościowymi a nasileniem zgrubienia ścian oskrzeli wskazują inni autorzy [68].

Fenotyp POChP z rozstrzeniami oskrzeli stwierdzony w badanej grupie chorych charakteryzowały duże rozmiary rozstrzeni, znaczna ich rozległość oraz zasięg obejmujący dalsze generacje oskrzeli. Zasięg rozstrzeni oskrzeli korelował istotnie ujemnie ze stopniem ciężkości obturacji oskrzeli wyrażonym wartością FEV_1 oraz wartościami VC i FEV_3/FVC . W zakresie parametrów bodypletyzmograficznych wykazano istotnie dodatnią korelację zasięgu rozstrzeni oskrzeli z wartościami R_{tot} i $RV\%TLC$. Rekomendowaną przez innych badaczy metodą rozpoznawania i oceny zaawansowania rozstrzeni pozostaje tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości [16].

Wyodrębnieni przez mnie chorzy z fenotypem rozedmy płuc charakteryzowali się występowaniem bulli rozedmowych oraz wszystkich typów rozedmy płuc. Stwierdzono istotną ujemną korelację pomiędzy liczbą segmentów zajętych przez rozedmę a wartościami VC, FEV_1 i FEV_3/FVC oraz DLCO. Bednarek i Martinez podają, że w tym fenotypie POChP występują niskie wartości FEV_1 i DLCO oraz podwyższone wartości FRC, które świadczą o dynamicznym rozdęciu płuc [16, 69]. W opinii autorów innych publikacji DLCO jest tradycyjnym fizjologicznym markerem służącym do oceny możliwości płuc w wymianie gazowej. Zniszczenie ścian pęcherzyków płucnych u chorych z rozedmą w przebiegu POChP zaburza bezpośrednio ich integralność i wpływa na zmniejszenie wartości DLCO. Autorzy potwierdzają ujemną korelację pomiędzy DLCO a rozedmą płuc [70]. W pracy własnej wykazano istotną dodatnią korelację pomiędzy liczbą segmentów zmienionych rozedmowo a wartościami R_{tot} i $RV\%TLC$.

Dotychczas nie wyróżniono i nie zdefiniowano jednoznacznie wszystkich fenotypów POChP i z punktu widzenia badaczy zajmujących się problematyką choroby realizacja tego zamierzenia wydaje się trudna. Pomimo to towarzystwa naukowe na całym świecie czynią starania aby scharakteryzować fenotypy POChP na potrzeby praktyki klinicznej.

Określenie fenotypów POChP wymaga dalszych badań. Wydaje się, że może wyznaczać kierunek w poszukiwaniu najlepszego postępowania w zindywidualizowanej opiece nad chorymi na POChP. Dalsze prace pokażą, czy koncepcja ta znajdzie powszechne zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej.

6. WNIOSKI.

1. Potwierdzono przydatność tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR) do określania charakteru i zaawansowania zmian morfologicznych płuc w przebiegu POChP.
2. Zmodyfikowany system punktacji wg. Bhalla w TKWR może być stosowany do różnicowania fenotypów POChP: przewlekłego zapalenia oskrzeli, rozedmy płuc i rozstrzeni oskrzeli.
3. Wybrane wskaźniki i parametry czynnościowe umożliwiają określenie typu i stopnia ciężkości zaburzeń wentylacji płuc.
4. Znaczne nasilenie zmian morfologicznych płuc skutkuje większym zaawansowaniem choroby oraz stopniem ciężkości obturacji oskrzeli i jest związane z gorszym rokowaniem.
5. Wybrane wskaźniki i parametry czynnościowe mogą być patognomiczne dla określonego zaawansowania zmian morfologicznych płuc i fenotypów POChP.

7. STRESZCZENIE.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) charakteryzuje się występowaniem przewlekłych objawów ze strony układu oddechowego i trwałym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, związanym z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach. Celem głównym pracy było określenie występowania zależności pomiędzy zaburzeniami czynnościowymi układu oddechowego a zaawansowaniem zmian morfologicznych płuc. Cele cząstkowe dotyczyły: określenia typu, rozmieszczenia i zaawansowania zmian morfologicznych płuc na podstawie obrazów w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR), wyodrębnienia w oparciu o TKWR i system punktowy Bhalla podstawowych fenotypów POChP (przewlekłego zapalenia oskrzeli, rozedmy płuc i rozstrzeni oskrzeli), określenia typu i stopnia ciężkości zaburzeń wentylacji płuc w oparciu o badania czynnościowe układu oddechowego, wykazania zależności pomiędzy zaawansowaniem choroby i stopniem obturacji oskrzeli a nasileniem zmian oskrzelowo-płucnych i prognozowanym czasem przeżycia oraz wyodrębnienia wskaźników i parametrów czynnościowych patognomicznych dla określonych zmian morfologicznych płuc i fenotypów POChP. Badaniem objęto 71 chorych (42 mężczyzn i 29 kobiet) z POChP w różnym stopniu ciężkości obturacji oskrzeli wg GOLD oraz zaawansowaniu choroby wg. oceny ABCD. Rozpoznanie zostało postawione w oparciu o aktualne wytyczne GOLD i PTChP dotyczące rozpoznawania, leczenia i prewencji POChP. Każdy chory został poddany badaniu podmiotowemu i przedmiotowemu, zostały zebrane dane demograficzne (płeć, wiek) oraz wzrost, masa ciała oraz liczba zaostrzeń choroby i hospitalizacji w okresie ostatnich 12 miesięcy. Wykonano następujące badania: ocenę mMRC, test CAT, spirometrię, pletyzmografię, pomiar FRC i DLCO oraz ocenę w skali BODE, test 6- minutowego chodu i tomografię komputerową wysokiej rozdzielczości TKWR z wykorzystaniem systemu punktacji wg. Bhalla. Stwierdzono, że wartości wszystkich parametrów spirometrycznych ulegały zmniejszeniu a parametrów pletyzmograficznych zwiększeniu wraz ze wzrostem stopnia ciężkości obturacji oskrzeli. Wartości VC, FEV₁ i FEV₃/FVC wykazywały istotną ujemną korelację z zasięgiem rozstrzeni oskrzeli i liczbą segmentów zajętych przez rozedmę. Wykazano istotne dodatnie korelacje pomiędzy zasięgiem rozstrzeni oskrzeli i rozległością rozedmy a wartościami R_{tot} i RV%TLC oraz pomiędzy rozległością rozedmy a wartościami DLCO. Dominującymi nieprawidłowościami w ocenie TKWR były wielkość, rozległość i zasięg rozstrzeni oskrzeli oraz rozedma płuc. Wykazano, że zasięg rozstrzeni oskrzeli

wykazuje istotną dodatnią korelację z kategorią choroby i ciężkością obturacji oskrzeli oraz że liczba bulli rozedmowych jest istotnie dodatnio skorelowana z grupą ABCD zaawansowania choroby a liczba zajętych przez rozedmę segmentów i zawierających korki śluzowe dobrze koreluje ze stopniem obturacji. Wyniki analizy wielocechowej metodą Warda pozwoliły na wytypowanie cech morfologicznych płuc związanych z gorszym stanem klinicznym chorych i większym ryzykiem zgonu. Uzyskane wyniki potwierdziły przydatność TKWR do określania charakteru i zaawansowania zmian morfologicznych płuc w przebiegu POChP oraz zmodyfikowanego systemu punktacji wg. Bhalla do różnicowania podstawowych fenotypów choroby. Wykazano, że wybrane wskaźniki i parametry czynnościowe umożliwiają określenie typu i stopnia ciężkości zaburzeń wentylacji płuc oraz że znaczne nasilenie zmian oskrzelowo-płucnych skutkuje większym zaawansowaniem choroby i stopniem ciężkości obturacji oskrzeli i jest związane z gorszym rokowaniem. Stwierdzono także, że wybrane wskaźniki i parametry czynnościowe mogą być patognomiczne dla określonego zaawansowania zmian morfologicznych płuc i fenotypów POChP.

8. SUMMARY.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by chronic respiratory symptoms and persistent airflow limitation associated with excessive inflammatory response in the bronchi and lungs. The main goal of the study was to determine the relationship between functional disorders of the respiratory system and the advancement of morphological changes in the lungs in high resolution computed tomography (HRCT). The sub-objectives concerned: determining the type, distribution and advancement of morphological changes based on images in high resolution computed tomography (HRCT) and the Bhall point identification system of basic phenotypes of COPD (chronic bronchitis, emphysema and bronchiectases), the specificity and severity of lung ventilation disorders based on functional tests of the respiratory system, showing the correlation between the severity of the disease and the degree of bronchial obstruction and the severity of bronchopulmonary changes and the predicted survival time and term of pathognomic functional indicators and parameters for specific morphological changes of the lungs and phenotypes of COPD. The study included 71 patients (42 men and 29 women) with COPD in varying degrees of severity of bronchial obstruction according to GOLD and stage of disease according to ABCD ratings. Diagnosis was based on the current GOLD and PTChP guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of COPD. Each patient underwent a history and physical examination, demographic data (sex, age), height, body weight and the number of exacerbations of the disease and hospitalization in the last 12 months. The following tests were performed: mMRC assessment, CAT test, spirometry, plethysmography, FRC and DLCO measurement and BODE assessment, 6-minute walk test and high resolution computed tomography (HRCT) using the Bhall scoring system. It was found that the values of all spirometric parameters were reduced and the plethysmographic parameters increased with increasing severity of bronchial obstruction. The values of VC, FEV₁ and FEV₃/FVC showed a significant negative correlation with the extension of bronchiectasis and the number of segments occupied by emphysema. There were significant positive correlations between the extension of bronchiectasis and the extension of emphysema and the values of R_{tot} and RV% TLC and between the extension of emphysema and DLCO values. The dominant irregularities in the HRCT assessment were size, extension and the range of bronchiectasis and emphysema. It was demonstrated that the range of bronchiectases shows a significant positive correlation between the disease category and the severity of bronchial obstruction and that the number of bullas is significantly positively

correlated with ABCD disease group and the number of segments with emphysema and mucous correlates well with the degree of obstruction. The results of the multi-feature Ward analysis allowed for the selection of morphological features of the lung associated with a worse clinical condition of the patients and a higher risk of death. The obtained results confirmed the usefulness of HTCT to determine the nature and severity of morphological changes in the course of COPD and the modified scoring Bhall system to differentiate the basic phenotypes of the disease. It has been shown that selected indicators and functional parameters allow to determine the type and severity of lung ventilation disorders and that a significant increase in bronchopulmonary changes in a more advanced disease and the severity of bronchial obstruction and is associated with worse prognosis. It was also found that selected indicators and functional parameters may be pathognomic for the specific advancement of morphological changes in the lungs and phenotypes of COPD.

9. PIŚMIENNICTWO.

[1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2017.

[2] **Batura-Gabryel H., Kuźnar-Kamińska B.:** Nowe spojrzenie na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) – problem chorób współistniejących. **Przew Lek 2007; 3: 98-101.**

[3] Mathers CD, Loncar D.: Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2016; 3(11) e422.

[4] Raheison C, Girodet PO.: Epidemiology of COPD. *Europ Respir Rev* 2009 18: 213-221
WHOMediacentre 2017: mediainquiries@who.int.1.

[5] Osman S., Ziegler C., Gibson R., Mahmood R., Moraros J.: The Association between Risk Factors and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Canada: A Cross-sectional Study Using the 2014 Canadian Community Health Survey. *Int J Prev Med.* 2017 Oct 24;8:86. Published online 2017 Oct 24. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_330_17.

[6] Bowler RP., Hansel NN., Jacobson S., Graham Barr R., Make BJ., Han MK., O'Neal WK., Oelsner EC., Casaburi R., Barjaktarevic I., Cooper C., Foreman M., Wise RA., DeMeo DL., Silverman EK., Bailey W., Harrington KF., Woodruff PG., Drummond MB.: J. Electronic Cigarette Use in US Adults at Risk for or with COPD: Analysis from Two Observational Cohorts. *Gen Intern Med.* 2017; 32(12):1315-1322.

[7] Eisner MD, Anthonisen N., Coultas D., Kuenzli N., Perez-Padilla R., Postma D., Romieu I., Silverman EK., Balmes JR.: An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Sep 1;182(5):693-718.

[8] Kocabas A., Ozyilmaz E.: The effects of socioeconomic status on health outcomes in patients with COPD. *European Respiratory Journal* 2016 48.

[9] Chorostowska-Wynimko J., Nizankowska-Mogilnicja E.: Zasady postępowania diagnostycznego i opieki nad chorymi z wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010, 78(5): 348-355.

- [10] Kim V., Criner GJ.: Chronic Bronchitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013, 187(3): 228-237.
- [11] Rodrigo-Troyano A., Melo V., Marcos P.J., Laserna E., Peiro M., Suarez-Cuartin G., Perea L., Feliu A., Plaza V., Faverio P., Restrepo M.I., Anzueto A., Sibila O.: *Pseudomonas aeruginosa* in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Frequent Hospitalized Exacerbations: A Prospective Multicentre Study. *Respiration.* 2018 Jul 24:1-8.
- [12] Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc. *Pneum. Alerg. Pol.* 2014, 82, nr 3: 227-263.
- [13] Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease – Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2018 report); 1-123.
- [14] Lange P., Halpin DM., O'Donnell DE., MacNee W.: Diagnosis, assessment, and phenotyping of COPD: beyond FEV₁. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016; 11(Spec Iss): 3-12.
- [15] Han MK., Agusti A., Calverley PM., et al.: Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(5):598–604.
- [16] Bednarek M., Śliwiński P.: Fenotypy przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Terapia,* 2015, 2(328): 1-10.
- [17] Bhaskar R., Singh S., Singh P.: Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT and spirometric indices and its correlation to clinical characteristics. *Afr Health Sci.* 2018, 18(1), 90–101.
- [18] Miravittles M., Calle M., Soler-Cataluna JJ.: Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(3):86–98.
- [19] Lee SJ., Lee SH., Kim YE., et al.: Clinical features according to the frequency of acute exacerbation in COPD. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2012;72(4):367–373.
- [20] Wedzicha JA., Brill SE., Allinson JP., Donaldson GC.: Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med.* 2013;11:181.

- [21] Martinez-Garcia MA., Miravittles M.: Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity?. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12: 1401–1411.
- [22] Sanders KJC., Kneppers AEM., van de Boel C., Langen RCJ., Schols AMW.: Cachexia in chronic obstructive pulmonary disease: new insights and therapeutic perspective. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016 Mar; 7(1): 5–22.
- [23] Tworek D., Antczak A.: Przewlekła Obturacyjna choroba płuc z eozynofilią- odrębny fenotyp choroby. *Advances in Respiratory Medicine* 2017; 85, supl. V:30-36.
- [24] Jenkins C.R., Jones P.W., Calverley P.M. et al.: Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from randomized, placebo-controlled TORCH study. *Respir. Res.* 2009; 10: 1–9.
- [25] Ni W., Shao X., Cai X et al.: Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PloS one* 2015, 10(3): e0121257.
- [26] Stoller J.K., Panos R.J., Krachman S., Doherty D.E, Make B: Oxygen Therapy for Patients With COPD. Current Evidence and the Long-Term Oxygen Treatment Trial. *Chest*, 2010; 138(1): 179–187.
- [27] Marchetti N., Criner G.J.: Surgical Approaches to Treating Emphysema: Lung Volume Reduction Surgery, Bullectomy, and Lung Transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36(04): 592-608.
- [28] Drazen J.M., Epstein A.M.: Cost Effectiveness of Lung-Volume–Reduction Surgery for Patients with Severe Emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348:2092-2102.
- [29] Davey C., Zoumot Z., Jordan S., McNulty W.H., Carr D.H., Hind M.D., Hansell D.M, Rubens M.B, Banya W., Polkey M.I., Shah P.L, Hopkinson N.S.: Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi study): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2015, 1066-1073.

- [30] Deslée G., Mal H., Dutau H., et al.: Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema The REVOLENS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(2):175-184.
- [31] Skoczyński S., Tażbirek M., Pierzchała W.: Nieinwazyjna wentylacja mechaniczna (NIV) w leczeniu przewlekłej niewydolności oddychania u dorosłych. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2013; 81:380–389.
- [32] Popat B., Jones A.T.: Invasive and non-invasive mechanical ventilation. *Medicine*, 2016, 44;6,346-350.
- [33] WHO: Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization 2000.
- [34] Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące wykonywania badań spirometrycznych. *Pneum. Alerg. Pol.* 2006, 74, supl.1, 1-44.
- [35] Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., et al.: Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005,26: 948-968.
- [36] Hansen JE., Sun XG., Wasserman K.: Discriminating measures and normal values for expiratory obstruction. *Chest* 2006 Feb;129(2):369-77.
- [37] Doboszyńska A, Wrotek K.: Badania czynnościowe układu oddechowego. PZWL, 2004.
- [38] Przybyłowski T., Tomalak W., Siergiejko Z., Jastrzębski D., Maskey-Warzechowska M., Piorunek T., Wojda E., Boros P.: Polish Respiratory Society guidelines for the methodology and interpretation of the 6 minute walk test (6MWT). *Pneum. Alerg. Pol.* 2015, 83, 4, 283-297.
- [39] Kendrick KR., Baxi SC., Smith RM.: Usefulness of the modified 0-10 Borg scale in assessing the degree of dyspnea in patients with COPD and asthma. *J Emerg Nurs.* 2000 Jun;26(3):216-22.
- [40] Celli BR Cote CG., Martin JM., et al.: The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004, 350: 1005-1012.

- [41] Bhalla M., Turcios N., Aponte V. et al.: Cystic fibrosis: Scoring System with In-Section CT Radiology 1991, 179, 783-788.
- [42] Adeloye D., Chua S., Lee C., et al.: Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. Journal of global health 2015; 5(2): 020415.
- [43] Global Burden of Disease Study Collaborators.: Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015; 385 (9963): 117-71.
- [44] World Health Organization: Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030.
- [45] Landis SH., Muellerova H., Mannino DM., et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. Int.JChronObstructPulmonDis.2014;9:597-611.
- [46] Grabicki M., Tykarski A., Kostka- Jeziorny K.: Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z przewlekłymi chorobami układu oddechowego. Forum Medycyny Rodzinnej 2007, tom 1, nr 2, 95–108.
- [47] Pośluszna D., Doboszyńska A.: Ocena stanu odżywienia u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POCHP) oraz wpływ diety na ryzyko jej wystąpienia. Pneumonol. Alergol. Pol. 2011; 79, 2: 109–115.
- [48] Jo YS., Kim YH., Lee JY., Kim K., Jung KS., Yoo KH., Rhee CK.: Impact of BMI on exacerbation and medical care expenses in subjects with mild to moderate airflow obstruction. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018 Jul 27;13:2261-2269.
- [49] Maria Jose Abadias Medrano, Oriol Yuguero Torres, MD, Ignasi Bardés Robles, MD,^c Luis Fernando Casas-Méndez, Ferran Barbé, MD, Jordi de Batlle.: Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. An analysis of the care process in a regional hospital emergency department. Medicine (Baltimore). 2018 Aug; 97(31): e11601. doi: 10.1097/MD.00000000000011601
- [50] Kim S., Oh J., Kim Y.I., Ban H.J., Kwon Y.S., Oh I.J., Kim K.S., Kim Y.C., Lim S.C.: Differences in classification of COPD group using COPD assessment test (CAT) or modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores: a cross-sectional analyses. BMC Pulmonary Medicine, 2013, 13:35, <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-35>.

- [51] Gedebjerg A., Szépligeti S.K., HolmWackerhausen L.M., Huhó E.H., Dahl R., Hansen J.G., ProfHenrik ToftSørensen, MetteNørgaard, PeterLange, Reimar WernichThomsen: Prediction of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease with the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2017 classification: a cohort study. *The Lancet*, 2018, 6, 3, 204-212.
- [52] Han M.K., Muellerova H., Curra-Everett D., et al.: GOLD 2011 disease severity classification in COPD Gen: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2013, 1, 1, 43-50.
- [53] Brożek B., Damps-Konstańska I., Schiller M., Krajnik M.: Czynniki wpływające na prognozowanie w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP). *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2015; 9, 1: 39–45.
- [54] Ong K.C., Earnest A., Lu S.J.: A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest*. 2005; 128: 3810–3816.
- [55] Martinez F. J., Han M. K., Andrei A. i wsp.: Longitudinal change in the BODE index predicts mortality in severe emphysema. *Am Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 491–499.
- [56] Shaikh M., Sood R.G., Sarkar M., Thakur V.: Quantitative Computed Tomography (CT) Assessment of Emphysema in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and its Correlation with Age, Sex, Pulmonary Function Tests, BMI, Smoking, and Biomass Exposure. *Pol J Radiol*. 2017; 82: 760–766.
- [57] Thiboutot J., Yuan W., Park H.C., Lerner A.D., Mitzner W., Yarmus L.B., Li X., Brown R.H.: Current Advances in COPD Imaging. *Acad Radiol*. 2018 Aug 6. doi: 10.1016/j.acra.2018.05.023.
- [58] Shuang Dou., Chunyan Zheng., Liwei Cui., Mengshuang Xie., Wei Wang., Hui Tian., Kang Li., Kaidi Liu., Xinyu Tian., Xin Wang., Qun Zhang., Xin Ai., Junchao Che., Qixiao Liu., Haijun Li., and Wei Xiao: High prevalence of bronchiectasis in emphysema-predominant COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 2041–2047.
- [59] Johns D.P, Walters J.A.E.,E. Walters E.H.: Diagnosis and early detection of COPD using spirometry. *J Thorac Dis*. 2014, 6(11): 1557–1569.

- [60] Nathansin I.: An isolated reduction of the FEV₁/FVC ratio is an indicator of mild lung injury. *Chest*. 2013;144(4):1117-1123.
- [61] Hansen J.E., Sun X.G., Wasserman K: Discriminating measures and normal values for expiratory obstruction. *Chest*, 2006, 129(2), 369-377.
- [62] Johnston R.: The FEV₃/FVC ratio, a useful tool for assessing early and mild airway obstruction. www.pftforum.com. October 6, 2013.
- [63] Rubinsztajn R., Przybyłowski T., Maskey-Warzęchowska M., Paplińska-Goryca M., Karwat K., Nejman-Gryz P., Chazan R.: Correlation between hyperinflation defined as an elevated RV/TLC ratio and body composition and cytokine profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol*. 2015;83(2):120-125.
- [64] Gupta Y.S., Shah S.S., Ahire C.K., Kamble P., Khare A.S., More S.S.: Body plethysmography in chronic obstructive pulmonary disease patients: A cross-sectional study. *Lung India*. 2018, 35(2):127-131.
- [65] Tang Y., Zhang M., Feng Y., Liang B.: The measurement of lung volumes using body plethysmography and helium dilution methods in COPD patients: a correlation and diagnosis analysis. *Sci Rep*. 2016 Nov 23;6:37550. doi: 10.1038/srep37550.
- [66] Hogg J. C. *et al.* The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004, 350, 2645–2653.
- [67] Patel I.S., Vlahos I., Wilkinson T.M.A., Lloyd-Owen S.,J., Donaldson G.,C., Wilks M., Reznik R.H., Wedzicha J.A.: Bronchiectasis, Exacerbation Indices, and Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 4, 400-407.
- [68] Han M.K., Bartholmai B., Liu L.X., i wsp.: Clinical significance of radiologic characterizations in COPD. *COPD*, 2009, 6, 459-467.
- [69] Martinez F.J., Foster G.,Curtis J.L., i wsp.: Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 12, 1326-1334.
- [70] Barjaktarevic I. *et al.*: Diffusing capacity for carbon monoxide correlates best with tissue volume from quantitative CT scanning analysis. *Chest*, 2015, 147, 1485–1493.

10. SPIS TABEL I RYCIN

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Leczenie farmakologiczne w zależności od kategorii POChP wg wytycznych GOLD 2018... | 16 |
| Tabela 2. Zmodyfikowana skala Borga do subiektywnej oceny stopnia zmęczenia wysiłkiem..... | 27 |
| Tabela 3. Zmodyfikowana skala duszności według Modified British Medical Research Council (mMRC) | 28 |
| Tabela 4. Test oceny przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (CAT - COPD Assessment Test)..... | 29 |
| Tabela 5. Skala BODE..... | 30 |
| Tabela 6. System punktacji zmian morfologicznych płuc wg. Bhalla | 31 |
| Tabela 7. Stan odżywienia chorych na podstawie BMI. | 34 |
| Tabela 8. Zaostrzenia choroby w okresie ostatnich 12 miesięcy..... | 35 |
| Tabela 9. Zaostrzenia choroby w okresie ostatnich 12 miesięcy wymagające hospitalizacji..... | 35 |
| Tabela 10. Stopień nasilenia duszności w skali mMRC..... | 36 |
| Tabela 11. Nasilenie objawów choroby na podstawie testu CAT..... | 36 |
| Tabela 12. Częstość występowania chorych na POChP w grupach A,B,C,D..... | 36 |
| Tabela 13. Stopnie ciężkości obturacji dróg oddechowych wg GOLD..... | 37 |
| Tabela 14. Ocen ryzyka zgonu na podstawie skali BODE..... | 38 |
| Tabela 15. Ocena statystycznej istotności różnic pomiędzy osobami różnej płci..... | 39 |
| Tabela 16. Podstawowe charakterystyki opisowe parametrów spirometrycznych..... | 39 |
| Tabela 17. Podstawowe charakterystyki opisowe parametrów ocenianych w bodypletyzmografii oraz DLCO..... | 40 |
| Tabela 18. Częstość występowania zmian w tomografii komputerowej i stopień ich nasilenia wg. zmodyfikowanej skali Bhalla..... | 41 |
| Tabela 19. Charakterystyka parametrów spirometrycznych w odniesieniu do stopnia ciężkości obturacji wg GOLD..... | 42 |
| Tabela 20. Ocena statystycznej istotności różnic wartości parametrów spirometrycznych w zależności do stopnia ciężkości obturacji wg GOLD..... | 43 |
| Tabela 21a. Test Dunna dla parametru VC | 43 |
| Tabela 21b. Test Dunna dla parametru FVC..... | 44 |
| Tabela 21c. Test Dunna dla parametru FEV ₁ | 44 |
| Tabela 21d. Test Dunna dla parametru FEV ₃ /FVC | 44 |
| Tabela 22a. Wartości R _{tot} w odniesieniu do stopnia ciężkości obturacji wg GOLD..... | 45 |
| Tabela 22b. Wartości ITGV w odniesieniu do stopnia ciężkości obturacji wg GOLD..... | 45 |
| Tabela 22c. Wartości TLC i RV%TLC w odniesieniu do stopnia ciężkości obturacji wg GOLD..... | 46 |

| | |
|---|----|
| Tabela 22d. Wartości RV w odniesieniu do stopnia ciężkości obturacji wg GOLD..... | 46 |
| Tabela 23. Ocena statystycznej istotności różnic pomiędzy parametrami bodypletyzmo­graficznymi i stopniami ciężkości obturacji wg GOLD | 47 |
| Tabela 24a. Test Dunna dla parametru Rtot | 48 |
| Tabela 24b. Test Dunna dla parametru RV Best/Pred..... | 48 |
| Tabela 24c. Test Dunna dla parametru RV/TLC | 48 |
| Rycina 1. Zróznicowanie wartości Rtot w zależności od stopnia ciężkości obturacji | 49 |
| Rycina 2. Zróznicowanie wartości RV Best/Pred w zależności od stopnia nasilenia obturacji..... | 49 |
| Rycina 3. Zróznicowanie wartości RV%TLC w zależności od stopnia nasilenia obturacji... | 50 |
| Tabela 25. Wartości FRC w odniesieniu do stopnia ciężkości obturacji wg GOLD..... | 51 |
| Tabela 26. Charakterystyki opisowe FRC..... | 51 |
| Tabela 27. Wartości współczynników korelacji Pearsona zmian morfologicznych płuc w TKWR z zaawansowaniem POChP wg klasyfikacji ABCD oraz ze stopniem ciężkości obturacji wg GOLD..... | 52 |
| Rycina 4. Korelacje pomiędzy zasięgiem rozstrzeni w TKWR a grupami ABCD zaawansowania POChP..... | 53 |
| Rycina 5. Korelacje pomiędzy zasięgiem rozstrzeni oskrzeli w TKWR a stopniem obturacji oskrzeli wg GOLD | 53 |
| Rycina 6. Korelacje pomiędzy liczbą bulli rozedmowych w TKWR a grupami ABCD zaawansowania POChP..... | 54 |
| Rycina 7. Korelacje pomiędzy liczbą segmentów z obecnością rozedmy w TKWR a stopniem obturacji oskrzeli wg GOLD..... | 54 |
| Rycina 8. Korelacje pomiędzy liczbą segmentów z obecnością korków śluzowych w TKWR a stopniem obturacji oskrzeli wg GOLD..... | 55 |
| Tabela 28. Wartości współczynników korelacji Pearsona zmian morfologicznych płuc w TKWR z parametrami spirometrycznymi..... | 55 |
| Tabela 29. Wartości współczynników korelacji Pearsona zmian morfologicznych płuc w TKWR z parametrami bodypletyzmo­graficznymi..... | 56 |
| Rycina 9. Diagram drzewa metodą Warda wykonany na podstawie 9 cech charakteryzujących zmiany oskrzelowo-płucne w TKWR w grupie 71 pacjentów. | 57 |
| Tabela 30. Ocena istotności statystycznej różnic zmiennych charakteryzujących pacjentów z lewego i prawego skupienia dendrogramu Warda..... | 58 |
| Rycina 10. Diagram drzewa metodą Warda wykonany na podstawie 9 cech charakteryzujących zmiany oskrzelowo-płucne w TKWR w grupie 71 pacjentów. | 59 |
| Tabela 31. Dane indywidualne 15 pacjentów - skupienie A..... | 60 |
| Tabela 32. Dane indywidualne 7 pacjentów - skupienie B..... | 61 |

| | |
|---|----|
| Tabela 33. Ocena przydatności diagnostycznej wybranych zmian morfologicznych płuc w TKWR..... | 62 |
| Rycina 11. Zależność pomiędzy zasięgiem rozstrzeni oskrzeli w TKWR i wartością współczynnika korelacji..... | 63 |



Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 998/15

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz.480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2008 Nr 45, poz. 271 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz.U. 2011 nr 82 poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznych z Udziałem Ludzi.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 05 listopada 2015 r.
rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu: dr hab. Tomasz Piorunek

Miejsce prowadzenia badań:

**Katedra i Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej
UM w Poznaniu**

Główny badacz: lek. med. Jacek Górniak

Członkowie zespołu

badawczego: prof. dr hab. Halina Batura- Gabryel

Temat badań:

„Przydatność tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości i badań czynnościowych układu oddechowego do określenia profilu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc”.

Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku

Przewodniczący Komisji

prof. dr hab. med. Paweł Chęciński

prof. dr hab. PAWEŁ CHEĆCIŃSKI



prof. dr hab. JANUSZ WIŚNIEWSKI

prof. dr hab. ZYGMUNT ADAMSKI



dr KRYSTYNA BABIAK



prof. dr hab. MACIEJ KRAWCZYŃSKI



mgr JOLANTA ŁOJKO-KOŁODZIEJCZAK



mgr KRYSTYNA MALINGER



prof. dr hab. ANDRZEJ MARSZAŁEK



prof. dr hab. MACIEJ OWECKI



prof. dr hab. WOJCIECH SŁUŻEWSKI



prof. dr hab. ROBERT SPACZYŃSKI

dr med. PIOTR TOMCZAK

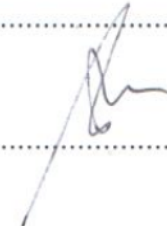


prof. dr hab. JOANNA TWAROWSKA-HAUSER

ks. prof. dr hab. JERZY TROSKA



prof. dr hab. HENRYK WYSOCKI





Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 202/17

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz.480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2008 Nr 45, poz. 271 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 82 poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentie Medycznym z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 02 lutego 2017 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu: dr hab. Tomasz Piorunek

Miejsce prowadzenia badań:

**Katedra i Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu**

Główny badacz: lek. med. Jacek Górniak

Członkowie zespołu

badawczego: prof. dr hab. Halina Batura- Gabryel

Temat badań:
















„Obraz tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości, a zaburzenia czynnościowe układu oddechowego u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc”.

Komisja podjęła Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu zmian wprowadzonych do protokołu powyższego badania, polegających na zmianie tematu badawczego z „Przydatność tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości i badań czynnościowych układu oddechowego do określenia profilu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc”. na powyższy, zgodnie z Aneks nr 1 z dnia 02.02.2017r. do Uchwały Komisji Bioetycznej nr 998/15 z dnia 05.11.2015r.

Metodyka pozostaje bez zmian.

Przewodniczący Komisji

prof. zw. dr hab. med. Paweł Chęciński

| Lp. | Imię i Nazwisko | Specjalność | Miejsce Pracy | Podpis |
|-----|---|---|--|---|
| 1. | Przewodniczący Komisji prof. dr hab. Paweł Chęciński | chirurgia ogólna, naczyniowa i angiologia | Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej oraz Angiologii UMP, ZOZ MSWiA, ul. Dojazd 34, 60-631 Poznań. |  |
| 2. | Z-ca Przewodniczącego Komisji prof. dr hab. Janusz Wiśniewski | filozof | Wydział Nauk Politycznych i Dziennikarstwa UAM, ul. Umultowska 89A, 61-614 Poznań. |  |
| 3. | prof. dr hab. Zygmunt Adamski | dermatologia i wenerologia | Katedra i Klinika Dermatologii UMP, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań |  |
| 4. | dr Krystyna Babiak | prawnik | Kancelaria Rady Prawnego, dr Krystyna Babiak, ul. Czartoria 1/2, 61-102 Poznań. |  |
| 5. | prof. dr hab. Maciej Krawczyński | genetyka kliniczna, okulistyka | Katedra i Zakład Genetyki Medycznej UMP, ul. Rokietnicka 8, 60-806 Poznań. |  |
| 6. | mgr Jolanta Łojko-Kołodziejczak | pielęgniarka | Pielęgniarka Oddziałowa Izby Przyjęć Pediatrii Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UMP, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań. |  |
| 7. | mgr Krystyna Malinger | farmaceuta | Apteka Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego UMP, ul. Polna 33, 60-535 Poznań. |  |
| 8. | prof. dr hab. Andrzej Marszałek | patomorfologia | Katedra i Zakład Patologii i Profilaktyki Nowotworów UMP, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań. |  |
| 9. | prof. dr hab. Maciej Owecki | choroby wewnętrzne, endokrynologia | Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych UMP, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań. |  |
| 10. | prof. dr hab. Wojciech Służewski | pediatria, neurologia dziecięca, choroby zakaźne | Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej UMP, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań. |  |
| 11. | prof. dr hab. Robert Spaczyński | ginekologia i położnictwo | Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu UMP, ul. Polna 33, 60-535 Poznań. |  |
| 12. | dr med. Piotr Tomczak | onkologia kliniczna, radioterapia | Klinika Onkologii UMP, ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań |  |
| 13. | prof. dr hab. Joanna Twarowska- Hauser | psychiatria | Klinika Psychiatrii Dorosłych, Zakład Genetyki w Psychiatrii UMP, ul. Rokietnicka 8, 60-806 Poznań. |  |
| 14. | ks. prof. dr hab. Jerzy Troska | teologia, etyka | Wydział Teologiczny UAM, ul. Wieżowa 2/4, 61-111 Poznań |  |
| 15. | prof. dr hab. Henryk Wysocki | choroby wewnętrzne, kardiologia | Wyższa Szkoła Pedagogiki i Administracji im. Mieczysława I w Poznaniu, ul. Bułgarska 55, 60-320 Poznań. |  |