

Lek. Marcin Bednarek

„Przydatność oscylometrii impulsowej w ocenie czynnościowej chorych na POChP”

Rozprawa na stopień doktora w dziedzinie nauk
medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel

Promotor pomocniczy: Dr n. med. Marcin Grabicki



Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2021

Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów:	5
Streszczenie:	8
1. Wstęp	12
1.1. POChP	12
1.1.1. Definicja.....	12
1.1.2. Epidemiologia	12
1.1.3. Patomechanizm i choroby współistniejące	12
1.1.4. Diagnostyka	13
1.1.5. Ocena rokowania	15
1.2. Metody oceny czynnościowej układu oddechowego u chorych na POChP	16
1.2.1. Oscylometria impulsowa (IOS)	16
1.2.2. Oscylometryczna próba rozkurczowa.....	20
1.2.3. Spirometria.....	22
1.2.4. Spirometryczna próba rozkurczowa	26
1.2.5. Bodypletyzmografia (BPG)	28
1.2.6. Pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla (DL _{CO}).....	31
1.2.7. Test 6-minutowego chodu (6MWT)	32
2. Cel pracy	35
3. Materiał i metody.....	36
3.1. Kryteria doboru pacjentów.....	36
3.1.1. Kryteria włączenia:	36
3.1.2. Kryteria wyłączenia:	36
3.2. Metody badawcze.....	36
3.2.1. Miejsce prowadzenia badań i sposób kwalifikowania chorych.....	36
3.2.2. Badanie podmiotowe i przedmiotowe grupy badanej.....	37
3.2.3. Badania czynnościowe układu oddechowego.....	37

3.2.4.	Skale oceny klinicznej	39
3.2.5.	Analiza statystyczna	39
4.	Wyniki	41
4.1.	Charakterystyka grupy badanej	41
4.1.2.	Ocena demograficzna, antropometryczna, czynniki ryzyka	41
4.1.3.	Farmakoterapia POChP i choroby współistniejące	41
4.1.4.	Rozkład stopni nasilenia obturacji wg GOLD	42
4.2.	Ocena zaawansowania czynnościowego i klinicznego POChP	42
4.2.1.	Parametry oscylometryczne	42
4.2.2.	Parametry spirometryczne	43
4.2.3.	Bodypletyzmografia oraz DL _{CO}	44
4.2.4.	Parametry kliniczne	46
4.2.5.	Test 6- minutowego chodu (6MWT)	46
4.3.	Porównanie wyników IOS z innymi badaniami czynnościowymi oraz parametrami klinicznymi	46
4.3.1.	Porównanie oscylometrii impulsowej ze spirometrią	46
4.3.2.	Porównanie IOS z bodypletyzmografią (BPG) oraz DL _{CO}	67
4.3.3.	Ocena korelacji parametrów IOS przed i po leku z wynikami 6MWT	79
4.3.4.	Porównanie IOS z parametrami klinicznymi przebiegu POChP	84
5.	Dyskusja	87
5.1.	Wybór tematu.....	87
5.2.	Dobór i charakterystyka grupy badanej	88
5.3.	Omówienie wyników	89
5.3.1.	Porównanie IOS ze spirometrią	89
5.3.2.	Porównanie IOS z bodypletyzmografią (BPG) oraz DL _{CO}	92
5.3.3.	Porównanie IOS z wynikami 6MWT	93
5.3.4.	Porównanie IOS z parametrami klinicznymi przebiegu POChP	94

6.	Podsumowanie	96
7.	Wnioski.....	97
8.	Spis tabel, równań i rycin	98
8.1.	Spis tabel:	98
8.2.	Spis równań.....	100
8.3.	Spis rycin.....	100
	Bibliografia.....	104

Wykaz stosowanych skrótów:

6MWT – test 6 minutowego chodu (*ang. six minute walk test*)

ATS – Amerykańskie Towarzystwo Chirurgii Klatki Piersiowej (*ang. American Thoracic Society*)

AUC – pole pod krzywą (*ang. area under the curve*)

Ax – obszar reaktancji

BMI – indeks masy ciała (*ang. body-mass index*)

BODE – skala prognostyczna: indeks masy ciała, obturacja, duszność, wysiłek (*ang. body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise*)

BPG – bodypletyzmografia

C – pojemność

Compl – podatność (*ang. compliance*)

CAT – test oceny POChP (*ang. COPD Assessment Test*)

CI – przedział ufności (*ang. confidence interval*)

DALY – rok życia skorygowany o niepełnosprawność (*ang. disability-adjusted Life Year*)

DGN – dolna granica normy

DL_{CO} – pojemność dyfuzyjna CO w płucach (*ang. diffusion lung capacity for carbon monoxide*)

ECCS – Europejskie Towarzystwo Węgla i Stali (*ang. European Community for Steel and Coal*)

EELV – końcowo wydechowa objętość płuc (*ang. endexpiratory lung volume*)

EFL – ograniczenie przepływu wydechowego (*ang. expiratory flow limitation*)

ENSP – Europejska Sieć na rzecz Ograniczenia Palenia Tytoniu (*ang. The European Network for Smoking and Tobacco Prevention*)

ERS – Europejskie Towarzystwo Chorób Płuc (*ang. European Respiratory Society*)

ERV – zapasowa objętość wydechowa (*ang. respiratory reserve volume*)

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

FOT – technika oscylacji wymuszonych (*ang. forced oscillation technique*)

FRC – czynnościowa pojemność zalegająca (*ang. functional residual capacity*)

Fres – częstotliwość rezonansowa

FVC – natężona pojemność życiowa (*ang. forced vital capacity*)

GBD – Światowe obciążenie chorobami (*ang. Global Burden of Disease*)

GOLD – Światowa Inicjatywa na rzecz Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (*ang. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*)

GLI – Światowa Inicjatywa Badań Czynnościowych Płuc (*ang. Global Lung Function Initiative*)

HR – ryzyko względne (*ang. hazard ratio*)

I – inertancja

IC - pojemność wdechowa (*ang. inspiratory capacity*)

ICS – wziewne glikokortykosteroidy (*ang. inhaled glucocorticosteroids*)

IOS – oscylometria impulsowa (*ang. impulse oscillometry*)

IRV – zapasowa objętość wdechowa (*ang. inspiratory reserve volume*)

IQR - przedział międzykwartylowy (*ang. interquartile range*)

LABA – długo działające β_2 mimetyki (*ang. long-acting beta-2 agonists*)

LAMA - długo działający antagoniści receptora muskarynowego (*ang. long-acting muscarinic antagonists*)

MID – minimalnie istotna różnica (*ang. minimal important difference*)

mMRC – skala nasilenia duszności (*ang. modified Medical Research Council*)

NS – brak istotności statystycznej

OBPS – obturacyjny bezdech podczas snu

POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc

PNO – przewlekła niewydolność oddechowa

R – współczynnik korelacji

Rrs – rezystancja przy określonej częstotliwości fali (np. R5, R20)

Rtot – opór całkowity dróg oddechowych (*ang. total resistance*)

RV – objętość zalegająca (*ang., residual volume*)

SABA – krótko działające $\beta 2$ mimetyki (*ang. short-acting beta-agonists*)

SAD – choroba małych dróg oddechowych (*ang. small airway disease*)

SAMA – krótko działający antagoniści receptora muskarynowego (*ang. short-acting muscarinic antagonists*)

SD – odchylenie standardowe (*ang. standard deviation*)

SE – błąd standardowy (*ang. standard error*)

SpO₂ – saturacja obwodowa

TLC – całkowita pojemność płuc (*ang. total lung capacity*)

TL_{CO} – współczynnik transferu płucnego dla tlenku węgla (*ang. lung transfer factor for carbon monoxide*)

TGV – objętość gazu w klatce piersiowej (*ang. thoracic gas volume*)

TV – objętość oddechowa (*ang. tidal volume*)

VC – pojemność życiowa (*ang. vital capacity*)

VCmax – maksymalna pojemność życiowa (*ang. maximal vital capacity*)

w.n. – wartość należna

Xrs – reaktancja przy określonej częstotliwości fali (np. X5)

Streszczenie:

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) wynika z przewlekłego stanu zapalnego i charakteryzuje się występowaniem nieodwracalnego ograniczenia przepływu powietrza w drogach oddechowych oraz obecnością objawów ze strony układu oddechowego. Często współistnieje z innymi patologiami, które mogą pogarszać jej przebieg i wpływać na proces leczenia. Jest trzecią przyczyną zgonów na świecie. Wymaga okresowego monitorowania stanu układu oddechowego, a najczęściej stosowaną do tego metodą jest spirometria. Badanie to ma jednak pewne ograniczenia, spowodowane m.in. koniecznością poprawnego wykonania forsownego wydechu. Wynikać to może z różnych przyczyn, np. zaawansowania choroby, trudności ze zrozumieniem poleceń. Alternatywę może stanowić oscylometria impulsowa (IOS). Zastosowanie innej techniki badania, polegającej na generowaniu fal akustycznych, oferuje potencjalną przewagę w stosunku do spirometrii. Minimalizuje trudności we współpracy z pacjentem podczas badania oraz umożliwia szybkie i łatwe uzyskanie powtarzalnych wyników.

Cel: Ocena przydatności IOS wraz z próbą rozkurczową w diagnostyce i monitorowaniu chorych na POChP, jako metody alternatywnej dla spirometrii. Określenie korelacji między nieprawidłowościami obecnymi w IOS a zaburzeniami stwierdzonymi w innych badaniach czynnościowych (bodypletyzmografii - BPG, dyfuzji CO - DL_{CO}, teście 6 minutowego chodu - 6MWT), a także wykazanie korelacji wyników uzyskanych w IOS z danymi klinicznymi, antropometrycznymi, skalami oceny objawów (CAT, mMRC) i skalą prognostyczną (BODE).

Material i metody: Do badania kwalifikowano chorych z POChP w różnym stopniu zaawansowania, spełniających kryteria rozpoznania zgodnie z wytycznymi GOLD z 2017r. Kryteriami wykluczenia były przede wszystkim: współwystępowanie astmy, przeciwwskazania do wykonania badań czynnościowych, przebyte zaostrzenie choroby w ostatnich 6 tygodniach, przebyty zawał serca lub zatorowość płucna w ostatnich 3 miesiącach. U każdego pacjenta wykonano IOS, spirometrię, BPG, DL_{CO}, 6MWT. Zebrano dane kliniczne, w tym obliczono punktację w skali CAT, mMRC, BODE. Dokonano analizy zmienności parametrów IOS pod wpływem salbutamolu oraz korelacji z wynikami pozostałych badań i skal.

Wyniki: Do badania włączono 88 osób, wśród których 58,4% to mężczyźni, a 41,6% kobiety. Średni wiek wynosił $67,2 \pm 7,2$ lata. Rozkład stopni obturacji w POChP wg GOLD w badanej populacji to: 1. – 15%, 2. – 41%, 3. – 27%, 4. – 17%. Różnice pomiędzy płciami w zakresie parametrów spirometrii, BPG i DL_{CO} dotyczyły wyłącznie wartości bezwzględnych objętości VC, TLC, RV i oporu R_{tot} . U kobiet odnotowano niższy wynik dystansu 6MWT (227,7m vs 294,9m u mężczyzn). Nie stwierdzono różnic w wynikach skal CAT, mMRC, BODE, różnice występowały natomiast w zakresie parametrów IOS. Kobiety miały wyższe wartości rezystancji przy określonej częstotliwości (R_{rs}), obszaru reaktancji (A_x) i częstotliwości rezonansowej (F_{res}), adekwatnie do oporu w BPG oraz bardziej ujemne wyniki reaktancji (X_{rs}). W całej grupie badanej pomiary IOS istotnie korelowały z wynikami innych badań czynnościowych i skal klinicznych. Wyznaczono punkt odcięcia spadku $R5\%w.n.$ na poziomie $8,4\%w.n.$, który najlepiej korelował z kryteriami dodatniej spirometrycznej próby rozkurczowej. Spadek $R5-R20$ o wartość $0,03kPa/L/s$ mieścił się natomiast na granicy istotności. Istotną zmienność pod wpływem salbutamolu wykazały parametry $R5$, $R5\%w.n.$, $R5-R20$ i A_x w grupie dodatniej oraz A_x i $X5$ w grupie ujemnej. Najistotniejszy związek IOS w stosunku do spirometrii odnotowano z $FEV1$, która korelowała ze wszystkimi parametrami IOS. Istotne korelacje IOS występowały szczególnie z R_{tot} i $RV\%TLC$ mierzonymi w BPG, a także z DL_{CO} . Parametry IOS korelowały również z pokonanym dystansem, desaturacjami oraz przerwaniem 6MWT. Istotne zależności IOS stwierdzono także ze stopniem zaawansowania POChP wg GOLD, wynikami skal klinicznych: CAT, mMRC, BODE oraz współistnieniem przewlekłej niewydolności oddechowej. Nie stwierdzono zależności między IOS a występowaniem zaostrzeń POChP.

Wnioski: Wyniki badania wskazują, że oscylometria impulsowa wraz z próbą rozkurczową może być użytecznym narzędziem w diagnostyce i monitorowaniu chorych na POChP, szczególnie tych, którzy nie spełniają kryteriów poprawności wykonania spirometrii. Wyniki IOS korelując z wynikami BPG, DL_{CO} , 6MWT, pozwalają na wnioskowanie, w pewnym zakresie, o odchyleniach obecnych w tych testach, na podstawie nieprawidłowości stwierdzonych w IOS. Dzięki temu oscylometria impulsowa może stanowić istotny element pogłębionej oceny czynnościowej chorych na POChP. Zaburzenia czynnościowe występujące w IOS korelują z wybranymi wykładnikami klinicznymi przebiegu choroby, takimi jak skala CAT, mMRC, BODE oraz obecność przewlekłej niewydolności oddechowej, wskazując na dodatkowy potencjał IOS.

Summary:

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) results from chronic inflammation and is characterized by irreversible airflow obstruction in the airways and chronic respiratory symptoms. It often coexists with other pathologies that can worsen its course and affect management. It is the third cause of death worldwide. It requires periodic monitoring of the respiratory status, and spirometry is the method most commonly used for this purpose. However, it has certain limitations, such as the need for forced expiration, which often makes the test impossible to perform. This may be due to various reasons, including the severity of the disease or difficulty in understanding the instructions. Impulse oscillometry (IOS) may be used as an alternative. The use of a different testing technique, involving generation of acoustic waves, offers a potential advantage over spirometry. It minimizes the difficulty in cooperating with the patient during the test and allows for quick and easily reproducible results.

Aim: To evaluate the usefulness of IOS along with the bronchial reversibility test in the diagnosis and monitoring of patients with COPD, as an alternative method to spirometry. To determine the correlation between abnormalities detected in the IOS with the abnormalities found in other functional tests (body plethysmography - BPG, CO diffusion capacity - DL_{CO} , 6-minute walk test - 6-MWT), as well as to show the correlations between IOS and clinical parameters, anthropometric parameters, symptoms assessment scores (CAT, mMRC) and prognostic score (BODE).

Material and Methods: Patients suffering from COPD at different stages and meeting the diagnostic criteria according to the 2017 GOLD guidelines were eligible for the study. Exclusion criteria were primarily the existence of asthma as comorbidity, contraindications to functional testing, history of disease exacerbation in the last six weeks, history of myocardial infarction or pulmonary embolism in the last three months. IOS, spirometry, BPG, DL_{CO} , and 6-MWT were performed in each patient. Clinical data were collected, CAT, mMRC, and BODE scores were calculated. The variability of IOS parameters under the influence of salbutamol and the correlations with the results of other tests and scores were analyzed.

Results: 88 subjects were included in the study, of whom 58.4% were male and 41.6% were female. The mean age was $67.2 \text{ years} \pm 7.2 \text{ years}$. The distribution of degrees of obstruction in COPD according to GOLD in the study population were: 1. – 15%, 2. –

41%, 3. – 27%, 4. 17%. The gender differences in spirometry, BPG, and DL_{CO} parameters were observed only in the absolute values of volumes VC, TLC, RV, and total resistance (R_{tot}). Women had a lower 6 MWT distance (227.7m vs. 294.9m in men). There were no differences in CAT, mMRC, and BODE scores. However, differences occurred in terms of the IOS parameters. Women had higher values of respiratory resistance (R_{rs}) at a given frequency, area of reactance (A_x), and resonance frequency (F_{res}), corresponding to the resistance in BPG, and lower respiratory reactance (X_{rs}) results. In the entire study group, the IOS results significantly correlated with the results of other functional tests and clinical scores. The cutoff point of the R5%pred. was determined at 8.4%pred., which best correlated with the criteria for a positive spirometric bronchial reversibility test. The decrease in the R5-R20 of 0.03 kPa/L/s was on the border of significance. Significant variability under the influence of salbutamol showed R5, R5%w.n., R5-R20, and A_x in the positive group and A_x and X5 in the negative group. The most significant correlation between the IOS and spirometry was noted with FEV1, which correlated with all the IOS parameters. Significant correlations of IOS were present, especially with R_{tot} and RV%TLC measured at BPG, but also with DL_{CO}. The IOS parameters also correlated with distance, desaturations, and 6-MWT interruptions. Significant correlations of IOS were also found with COPD stage according to the GOLD, clinical scales CAT, mMRC, and BODE scores, as well as with the coexistence of chronic respiratory failure. There was no correlation between IOS and the occurrence of COPD exacerbations.

Conclusions: The study results indicate that IOS, together with the bronchial reversibility test, may be a valuable tool in diagnosing and monitoring COPD patients, especially those who do not meet the accuracy criteria for spirometry. Correlations between the IOS results and the BPG, DLCO, 6-MWT results allow for inference, to some extent, about the abnormalities found in these tests from the abnormalities present in IOS. As a result, impulse oscillometry can be an essential element of an in-depth functional assessment of COPD patients. Disorders in IOS correlate with selected clinical indicators of the disease course, such as the CAT, mMRC, BODE scores, and the occurrence of chronic respiratory failure pointing to the additional potential of IOS.

1. Wstęp

1.1. POChP

1.1.1. Definicja

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest powszechną chorobą układu oddechowego charakteryzującą się stałą obecnością objawów ze strony układu oddechowego oraz nieodwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych. Spowodowane są one zmianami morfologicznymi, przede wszystkim w obrębie małych oskrzeli oraz w pęcherzykach płucnych. Do zmian tych dochodzi najczęściej w wyniku działania szkodliwych cząsteczek lub gazów przedostających się do układu oddechowego. Najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju POChP jest palenie tytoniu, ale swój udział ma również zanieczyszczenie powietrza różnego pochodzenia. Najczęstszymi objawami są produktywny kaszel oraz duszność, które mogą być przez wiele lat niezauważone przez chorych. U większości osób dodatkowo występują zmiany pozapłucne i choroby współistniejące, które mają istotny wpływ na przebieg choroby podstawowej¹.

1.1.2. Epidemiologia

Przewlekła obturacyjna choroba płuc w 2019 roku była czwartą przyczyną zgonów na świecie, a w roku 2020 znalazła się na miejscu trzecim. Liczba osób cierpiących na tę chorobę stale wzrasta, szczególnie w krajach trzeciego świata. Według szacunków WHO na POChP obecnie choruje ponad 200 mln. osób na świecie, w tym 65 mln. na postać umiarkowaną lub ciężką². Rocznie z powodu POChP umiera 3 mln. ludzi, co stanowi 6% zgonów w skali światowej. POChP stanowi istotne obciążenie ekonomiczne, ponieważ jej leczenie pochłania około 6% całych nakładów na opiekę zdrowotną w Unii Europejskiej, w tym 56% nakładów na choroby płuc³. Jest też przyczyną istotnej utraty lat życia, którą określa wskaźnik Disability-Adjusted Life Year (DALY), opracowany przez autorów z grupy Global Burden of Disease Study (GBD) w 2005r⁴. Wówczas POChP znajdowała się na miejscu ósmym, natomiast w roku 2017 klasyfikuje się już na miejscu piątym w rankingu DALY, co oznacza niekorzystną zmianę⁵.

1.1.3. Patomechanizm i choroby współistniejące

Istotą POChP jest przewlekły stan zapalny, wywołowany przez działanie drażniących czynników zewnętrznych, z których dym tytoniowy ma najistotniejszy wpływ na rozwój tego procesu. Oprócz tego, istotne znaczenie mają substancje powstałe wskutek spalania

różnych paliw, pyły oraz inne gazowe zanieczyszczenia środowiska⁶. Na skutek działania tych czynników, u osób z odpowiednią predyspozycją genetyczną, dochodzi do uruchomienia reakcji immunologicznej, która obiera patologiczny tor i prowadzi do rozwoju POChP. Dochodzi także do zwiększenia aktywności proteaz na skutek niedoboru antytrypsyny, zwiększenia aktywności i ilości makrofagów oraz neutrocytów w tkance płucnej, a także zwiększenia ilości cytokin⁷. Procesy naprawcze uruchomione przez stan zapalny prowadzą do włóknienia i nieodwracalnego uszkodzenia tkanki płucnej. Zmiany powstałe na skutek tego procesu można znaleźć w pęcherzykach płucnych, oskrzelach, tkance śródmiąższowej oraz naczyniach płucnych⁸. Z uwagi na to, że zdolność do regulacji procesów naprawczych pozostaje zmienna i ma związek z naturalną podatnością organizmu na czynniki uszkadzające, nie u każdej osoby, która jest na nie narażona, dochodzi do rozwoju POChP. Na skutek tej reakcji dochodzi do niszczenia architektury miąższu płucnego i struktury dróg oddechowych, a w konsekwencji do tworzenia zmian o charakterze rozedmy i pęłapek powietrznych oraz do zaburzeń w krążeniu płucnym. W wyniku nieprawidłowego stosunku wentylacji do perfuzji w płucach, dochodzi do zmniejszenia zdolności płuc do dostarczania tlenu do krwi, a w następstwie tego rozwija się niewydolność oddechowa. Przewlekłe niedotlenienie, proces zapalny, ograniczona aktywność fizyczna, a w przypadku niewydolności oddechowej wskutek wzrostu oporów oddechowych oraz spadku efektywności wymiany gazowej przez barierę krew-pęcherzyki płucne, zwiększona aktywność mięśni oddechowych, powodują m.in. kacheksję, zaburzenia czynności mięśni szkieletowych, ubytek masy kostnej, niedokrwistość, zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego¹. Z POChP współistnieje wiele chorób, takich jak: rozstrzenie oskrzeli, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, zaburzenia rytmu serca, udar mózgu, cukrzyca, zespół metaboliczny, a także zaburzenia lękowo-depresyjne¹. POChP zwiększa również ryzyko zachorowania na raka płuca⁹.

1.1.4. Diagnostyka

Rozpoznanie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc opiera się na charakterystycznych objawach klinicznych, ocenie czynników ryzyka oraz potwierdzeniu nieodwracalnych nieprawidłowości w badaniu spirometrycznym, polegających przede wszystkim na utrwalonej obturacji¹. U każdej osoby narażonej na znane czynniki ryzyka, u której pojawiają się objawy, takie jak duszność, przewlekły kaszel, nadmierna produkcja wydzieliny, powinna zostać wykonana spirometryczna próba rozkurczowa. Wynik

FEV1/(F)VC (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa/(natężona) pojemność życiowa) po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela $< 0,7$ stanowi podstawowe kryterium rozpoznania POChP wg wytycznych GOLD z 2017 roku i świadczy o nieodwracalności obturacji^{10,11}.

Tabela 1 – Ocena charakteru i nasilenia objawów podmiotowych oraz ryzyka zaostrzeń wg GOLD.

Liczba zaostrzeń (umiarkowanych lub ciężkich)		
≥ 2 zaostrzenia lub ≥ 1 prowadzące do hospitalizacji	C	D
< 2 zaostrzenia nieprowadzące do hospitalizacji	A	B
	mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10
Objawy wg jednej ze skal		

A,B,C,D – grupa, do której klasyfikowany jest chory wg GOLD; mMRC- skala oceny nasilenia duszności; CAT – skala oceny klinicznej objawów.

Nie jest to jednak kryterium doskonałe, a obarczone niedoszacowaniem w grupie osób młodszych i nadrozpoznowalnością obturacji w populacji pacjentów starszych. Ocena chorego opiera się na określeniu stopnia obturacji na podstawie wyniku pomiaru FEV1 (tab. 2) i na ocenie klinicznej, na którą składają się wynik w skali CAT (COPD Assessment Test) (ryc. 1.) lub mMRC (modified Medical Research Council) oraz częstość i nasilenie zaostrzeń choroby (tab. 1).

Tabela 2 - Stopień ciężkości obturacji wg GOLD.

Stopień obturacji	FEV1 (% wartości należnej)
Łagodna	$\geq 80\%$ w.n.
Umiarkowana	$< 80\% - \geq 50\%$ w.n.
Ciężka	$< 50\% - \geq 30\%$ w.n.
Bardzo ciężka	$< 30\%$ w.n.

Imię i nazwisko:

Dzisiejsza data:



COPD Assessment Test

Jaki jest stan Pana/-i POChP? Prosimy o wypełnienie testu oceniającego POChP (COPD Assessment Test™, CAT)

Ten kwestionariusz pomoże Panu/-i i pracownikowi służby zdrowia ocenić wpływ POChP (przewlekłej obturacyjnej choroby płuc) na Pana/-i samopoczucie i codzienne życie. Udzielone odpowiedzi i uzyskany wynik pomogą Panu/-i i pracownikowi służby zdrowia lepiej leczyć POChP i uzyskiwać jak najlepsze efekty kuracji.

W każdym wierszu należy zaznaczyć (X) pole najlepiej opisujące Pana/-i obecną sytuację. Na każde pytanie prosimy udzielić tylko jednej odpowiedzi.

Przykład: Jestem bardzo szczęśliwy/-a

0

X

2

3

4

5

Jestem bardzo smutny/-a

WYNIK

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

Rycina 1 – Skala nasilenia podstawowych objawów wynikających z POChP (COPD Assessment Test)¹².

1.1.5. Ocena rokowania

W celu określenia rokowania pacjentów z POChP ocenianych jest wiele czynników, w tym: reaktywność dróg oddechowych, palenie papierosów, masa ciała, wynik w skali BODE¹³, niedożywienie (niskie BMI, stężenie albumin we krwi)¹⁴, spirometryczny stopień obturacji dróg oddechowych, niewydolność innych narządów¹⁵. Skala BODE uwzględnia nie tylko stopień ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe, ale również nasilenie duszności według skali mMRC, odległość uzyskaną w teście 6 minutowego chodu (6MWT) oraz wskaźnik masy ciała BMI. W skali tej można uzyskać maksymalnie 10 punktów. Wyższe wartości wskazują na gorsze 4-letnie rokowanie pacjentów. Stwierdzono, że chorzy mieszczący się w czwartym, najwyższym kwartylu wartości punktów w skali BODE (7 - 10 punktów), wykazywali śmiertelność rzędu około 80% we wspomnianym czasie, w porównaniu do 18% w grupie będącej w najniższym kwartylu (0 - 2 punkty)¹⁶.

15

Tabela 3 - Skala BODE.

Parametry / Punktacja	0	1	2	3
FEV ₁ (% wart. należytnej)	≥65%	50-64%	36-49%	≤35%
mMRC	0-1	2	3	4
Dystans w 6MWT (m)	≥350	250-349	150-249	≤149
BMI (kg/m ²)	>21	≤21		

6MWD – dystans w 6MWT; 6MWT - test 6 minutowego chodu; BMI – indeks masy ciała (*ang. body mass index*); FEV₁ - nasiloną pierwszosekundowa objętość wydechu.

Tabela 4 - Skala nasilenia duszności mMRC (ang. modified Medical Research Council).

Skala nasilenia duszności mMRC	
0	duszność występuje jedynie podczas dużego wysiłku fizycznego
1	duszność występuje podczas szybkiego marszu po płaskim terenie lub wchodzenia na niewielkie wzniesienie
2	z powodu duszności chory chodzi wolniej niż rówieśnicy lub idąc we własnym tempie po płaskim terenie musi się zatrzymywać dla nabrania tchu
3	po przejściu około 100 m lub po kilku minutach marszu po płaskim terenie chory musi się zatrzymać dla nabrania tchu
4	duszność uniemożliwia choremu opuszczanie domu lub występuje przy ubieraniu się lub rozbieraniu

1.2. Metody oceny czynnościowej układu oddechowego u chorych na POChP

1.2.1. Oscylometria impulsowa (IOS)

Na początku drugiej połowy XX wieku pojawiła się nowa koncepcja oceny dróg oddechowych, oparta na użyciu zjawisk akustycznych. Koncepcja ta została po raz pierwszy zaproponowana w 1956 roku, po opracowaniu nowego narzędzia diagnostycznego, korzystającego z oscylacji wymuszonych (FOT). Urządzenie to generuje sinusoidalną falę dźwiękową, która jest przekazywana do układu oddechowego podczas spokojnego oddychania¹⁷. Zmodyfikowana metoda, oscylometria impulsowa (IOS), została opracowana przez Michaelsona w 1976¹⁸ i skomercjalizowana przez firmę Jaeger¹⁹ w latach 90. Przewagą tej metody nad FOT jest fakt, że może równocześnie generować fale dźwiękowe w szerokim zakresie częstotliwości. Podobnie do FOT, IOS wykorzystuje pulsacyjnie generowane fale dźwiękowe, które podawane są do układu

oddechowego, prowadząc do wytworzenia się w nich reakcji na przepływ tej fali. W ostatnim czasie można zaobserwować wzrost zainteresowania tą metodą. Zastosowanie w IOS innej techniki badania, polegającej na generowaniu fal akustycznych, oferuje potencjalną przewagę w stosunku do spirometrii. Umożliwia minimalizację trudności we współpracy z pacjentem, występującą podczas badania oraz uzyskanie szybkich, łatwych i powtarzalnych pomiarów²⁰. Publikacje dostarczone przez wielu badaczy na całym świecie pokazały, że IOS może z powodzeniem być stosowana jako alternatywa dla spirometrii w pewnych sytuacjach klinicznych. Dotyczy to szczególnie dzieci, z którymi współpraca podczas klasycznej spirometrii może być bardzo trudna lub wręcz niemożliwa²¹. Istotą koncepcji IOS jest impedancja oddechowa (Z_{rs}), która obejmuje rezystancję (R_{rs}) i reaktancję (X_{rs}), mierzone w określonym zakresie częstotliwości (zwykle od 3 do 35 Hz). Impedancja jest to związek między ciśnieniem (p) a przepływem objętościowym powietrza (V). Można ją rozumieć jako ogólną miarę oporności dróg oddechowych, ponieważ odzwierciedla zależność między p i V . Podczas badania dokonywany jest dokładny pomiar zmienności impedancji w stałych przedziałach czasowych. Część rzeczywistą Z_{rs} opisuje parametr zwany rezystancją (R_{rs}), podczas gdy część wyimaginowaną wyraża reaktancja (X_{rs}). R_{rs} opisuje zdolność dróg oddechowych do rozszerzania się, a X_{rs} jest związana ze zdolnością układu oddechowego do magazynowania energii przechodzącej fali.

Rezystancja jest rzeczywistą składową impedancji (w fazie z przepływem), ściśle powiązaną ze średnicą dróg oddechowych, które generują ciśnienie przepływu fali. Pomiar tego parametru może być zaburzony przez przeciek powietrza w obrębie górnych dróg oddechowych, dużych dolnych dróg oddechowych lub znaczną otyłość^{22,23,24}. Wartości oporów dla częstotliwości 5Hz (R_5) oraz 20Hz (R_{20}) są najistotniejsze z punktu widzenia zastosowania klinicznego badania oscylometrycznego. R_5 dostarcza informacji przede wszystkim o całkowitym oporze dróg oddechowych, natomiast R_{20} o oporze w dużych drogach oddechowych. Różnica pomiędzy tymi wartościami ($R_5 - R_{20}$) odzwierciedla opór generowany w małych drogach oddechowych. Wykazano, że $R_5 - R_{20}$ jest znacznie bardziej czułe w ocenie małych dróg oddechowych w porównaniu do innych częstotliwości stosowanych w tym badaniu²². W chorobach takich jak astma, wzrost oporu w zakresie niskich częstotliwości jest znacznie bardziej zauważalny niż w wyższych zakresach²⁵. Istnieje również pewien wpływ miąższu płuc, ściany klatki piersiowej i niejednorodności dróg oddechowych na wartości R_{rs} .

Reaktancja jest natomiast częścią wyimaginowaną impedancji (z matematycznego punktu widzenia poza fazą z przepływem, ale w fazie ze zmianami objętości). Parametr ten jest opisywany przez siły poruszającego się powietrza określane jako inertancja (I) oraz właściwości elastyczne obwodowych części układu oddechowego zwane kapacytancją (C)²⁶. Co do zasady, reaktancję można opisać jako energię magazynowaną oraz rozpraszaną przed drogi oddechowe, tkankę płucną i klatkę piersiową w odpowiedzi na przepływającą falę powietrza, powodującą ich rozciąganie. Zdolność układu oddechowego do rozciągania wyraża podatność (Compl), która jest odwrotnością elastyczności. Opisuje ją równanie 1.

$$Compl = V/p$$

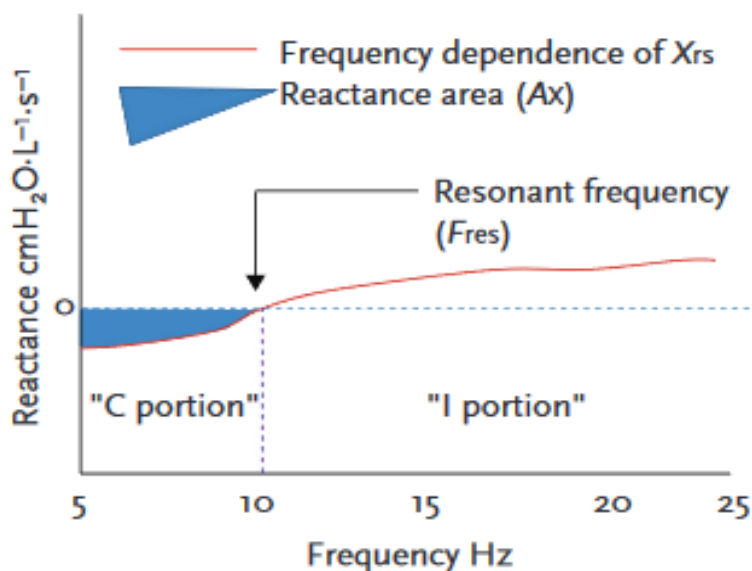
Równanie 1 – Wzór opisujący sposób obliczania podatności.

V – objętość; p – ciśnienie.

Reaktancja jest zależna od ilości przestrzeni powietrznych dostępnych dla fali dźwiękowej, dlatego też jest to parametr wrażliwy na zamykanie małych dróg oddechowych szczególnie podczas wydechu, jak również na zniszczenie tkanki płucnej powodujące zmniejszenie przestrzeni oddechowej. Parametry C i I mają przeciwstawne znaki, dodatni i ujemny. Tkanka śródmiąższowa płuc, ściana klatki piersiowej, a także dystalne drogi oddechowe, posiadają właściwości pochłaniania energii fali dźwiękowej związanej z podatnością (C), szczególnie w zakresie niskich częstotliwości. Natomiast siły bezwładności (I) są lepiej pochłaniane przez bardziej proksymalne drogi oddechowe, w większym stopniu w zakresie częstotliwości wysokich²⁷. Wobec tego, reaktancja zależy w dużym stopniu od częstotliwości oscylacji fali dźwiękowej. Jeśli więc uszkodzenie tkanki płucnej w największym stopniu dotyczy jej właściwości elastycznych, np. we włóknieniu lub w rozedmie płuc (zmniejszenie wentylowanej objętości oddechowej), wówczas upośledzona zostanie zdolność tkanki płucnej do magazynowania energii (C), przez co reaktancja osiągnie wartość bardziej ujemną dla niskich częstotliwości (poniżej częstotliwości rezonansowej F_{res})²⁷.

Kolejnym parametrem, który uznaje się za istotny, jest częstotliwość rezonansowa (F_{res}). Jest to punkt, w którym równoważą się siły inertancji i kapacytancji, wówczas reaktancja dla tej częstotliwości wynosi 0 (ryc. 2). Wartości prawidłowe dla F_{res} mieszczą się w zakresie 7-12 Hz²⁸. Częstotliwość rezonansowa może być stosowana w wyodrębnianiu zakresu niskich częstotliwości (poniżej punktu F_{res}), gdzie przeważają

siły kapacytancji oraz wysokich (powyżej punktu F_{res}), gdzie dominują siły bezwładności (inertancji). Siły te są generowane przez rozciąganie tkanki płucnej (C) oraz przez przepływającą masę powietrza przez drogi oddechowe. Wartość F_{res} rośnie zarówno w chorobach płuc o charakterze restrykcyjnym, jak i obturacyjnym.



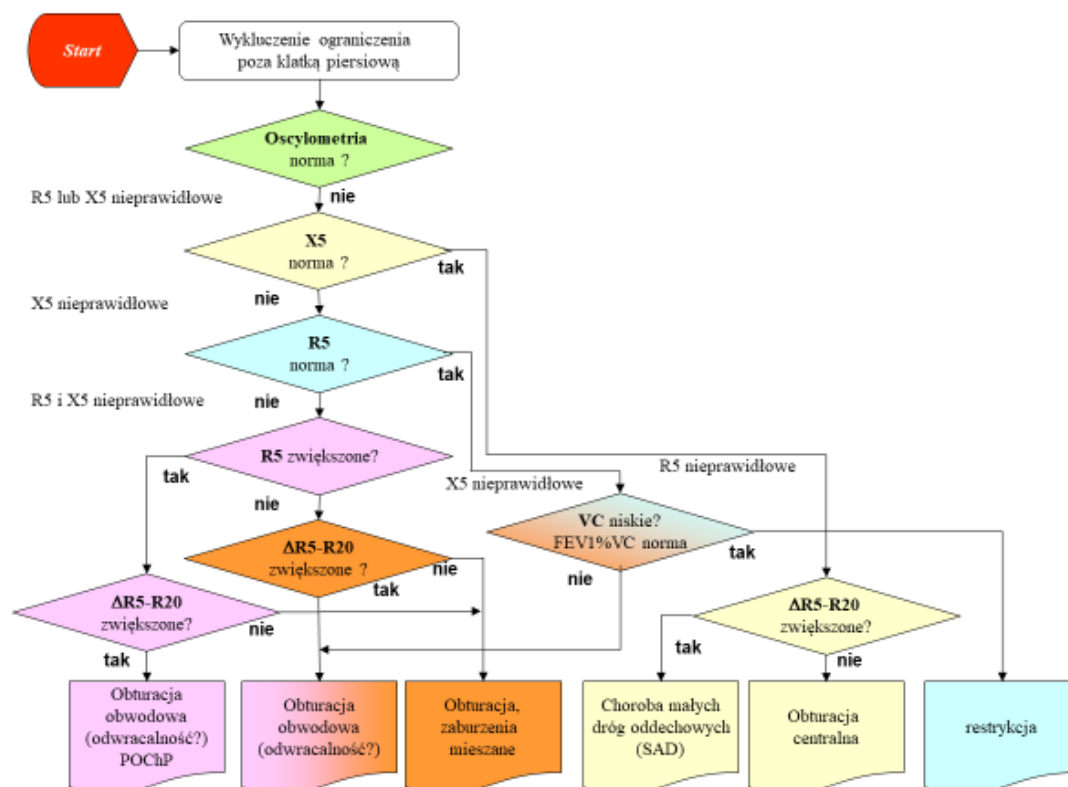
Rycina 2 - Przebieg krzywej dla reaktancji (czerwona linia).²⁹

A_x – obszar reaktancji; C – kapacytancja (podatność); F_{res} – częstotliwość rezonansowa; Frequency Hz – częstotliwość [Hz], I – inertancja (bezwładność); X_{rs} – reaktancja;

Pomiędzy punktem F_{res} a 5Hz z jednej strony oraz osią wartości zerowej X_{rs} a przebiegiem krzywej X_{rs} z drugiej strony, znajduje się obszar reaktancji (A_x). Odzwierciedla on właściwości elastyczne (kapacytancję) układu oddechowego wraz z klatką piersiową. Parametr ten jest użyteczny w ocenie podatności małych dróg oddechowych i zdolności płuc do rozciągania pod wpływem działania fali. Wartość A_x jest mocno skorelowana z wartością $R5-R20$ ^{29,30,25}.

W celu wykrycia ewentualnych nieprawidłowości technicznych podczas wykonywania badania wykorzystywana jest ocena koherencji. Wartość prawidłowa mieści się w zakresie 0-1 i im bliższa jest 1, tym wyższa poprawność wykonania badania. Przy częstotliwości fali 5Hz wartość koherencji powinna być wyższa niż 0,8, natomiast dla fali o częstotliwości 20Hz powyżej 0,9. Odzwierciedla to powtarzalność pomiarów impedancji i opiera się na porównaniu przepływu powietrza w kierunku układu oddechowego i fal ciśnienia „odbijanych” z powrotem. Niższe wartości koherencji mogą być spowodowane nieprawidłową techniką podczas wykonywania badania, nieprawidłowym oddychaniem, zamkniętą głośnią lub połykaniem podczas dokonywania

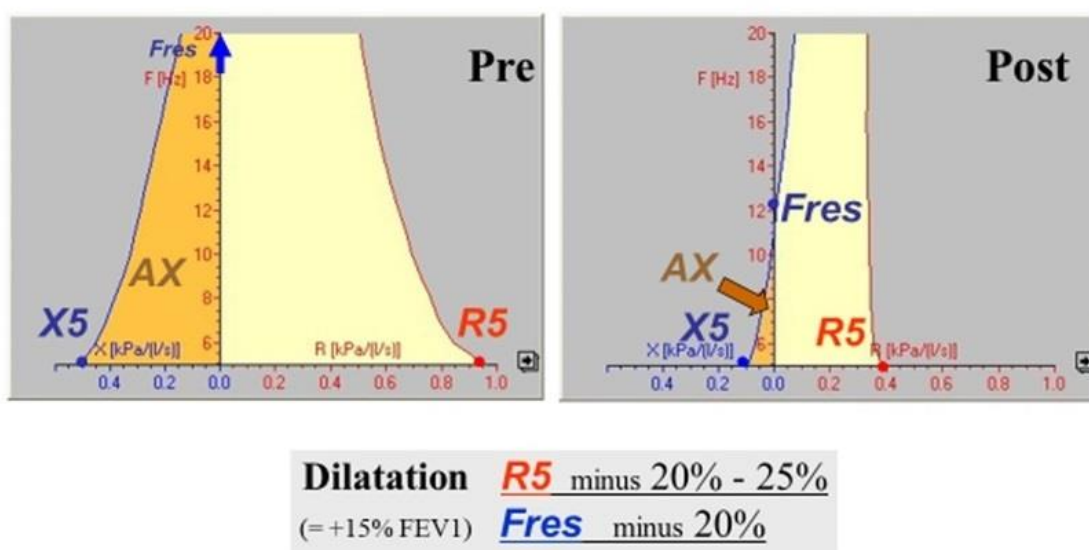
pomiarów. Nie jest to parametr specyficzny dla oceny błędów pomiaru i jest wrażliwy na niektóre artefakty. Dlatego do kontroli jakości badania zamiast koherencji zalecany jest obecnie współczynnik zmienności (CoV), który powinien wynosić $\leq 10\%$ u dorosłych i $\leq 15\%$ u dzieci³¹. Uproszczony schemat interpretacji oscylometrii przedstawia rycina 3.



Rycina 3 - Schemat interpretacji IOS wg H.J. Smith (2008r.)

1.2.2. Oscylometryczna próba rozkurczowa

Do tej pory, wiarygodne dane dotyczące oscylometrycznej odpowiedzi rozkurczowej u dorosłych dostarczyło badanie Oostveena i współpracowników, którzy ustanowili punkty odcięcia dla pozytywnego testu na poziomie 95 percentyla wyników grupy zdrowych osób. Przykładową różnicę w zapisie pomiarów oscylometrycznych przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela przedstawia rycina 4.



Rycina 4 - Zapis krzywych oscylometrycznych przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela³².

Ax – obszar reaktancji; Fres – częstotliwość rezonansowa; Post – po leku rozszerzającym oskrzela; Pre – przed lekiem rozszerzającym oskrzela; R5 – rezystancja dla 5Hz; X5 – reaktancja dla 5Hz;

Według ww. zasady, wartością graniczną dla rozpoznania dodatniej odpowiedzi rozkurczowej jest zmiana R5 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela o $-1,37$ hPa/L/s (spadek o 32%), X5 o $0,55$ hPa/L/s (wzrost o 44%), AX o $-3,90$ hPa/L (spadek o 65%)³³. Należy wspomnieć o tym, że zastosowanie wspomnianej metody określenia punktów odcięcia dodatniej odpowiedzi na lek rozszerzający oskrzela spowodowało, że np. na podstawie Rrs o niskiej częstotliwości stwierdzono dwa razy więcej pozytywnych odpowiedzi niż na podstawie FEV1 (36% w porównaniu z 17%). Nie mamy więc tu zachowanej relacji zmienności parametrów IOS z wynikami spirometrycznymi i kryteriami spirometrycznej próby rozkurczowej. Kryteria pozytywnej odpowiedzi rozkurczowej dla grupy pediatrycznej w wieku od 2 do 13 lat ustanowił Calogero, przyjmując wartości odcięcia na poziomie 95 percentyla dla R8, X8 i AX, odpowiadające ich zmianie odpowiednio o $-2,74$ hPa/L/s (spadek o 32%), $1,93$ hPa/L/s (wzrost o 65%) oraz -33 hPa/L/s (spadek o 81%)³⁴. Stanowisko ekspertów ERS zaleca, aby pozytywną odpowiedź na lek rozszerzający oskrzela, zarówno u dorosłych, jak i dzieci, definiować jako spadek R5 o 40%, wzrost X5 o 50% i spadek AX o 80%³⁵.

1.2.3. Spirometria

Aktualnie podstawowa ocena czynnościowa układu oddechowego opiera się na spirometrii, która wymaga wykonania forsownego wydechu i ścisłej współpracy. Zgodnie z wytycznymi ERS/ATS z 2005 roku³⁶ oraz zaleceniami GOLD¹, spirometria pozostaje złotym standardem w ocenie czynnościowej układu oddechowego. Technika ta, wraz z innymi badaniami, jest szeroko stosowana w diagnostyce, ocenie ryzyka zaostrzeń, przewidywaniu przebiegu choroby, ocenie skuteczności leczenia chorób układu oddechowego, w tym POChP. Pierwsze badania spirometryczne opisał J. Hutchinson w roku 1846, kiedy zdefiniował też pojęcie pojemności życiowej¹². Obecnie spirometria jest podstawowym, wystandaryzowanym i powszechnie używanym badaniem diagnostycznym w pulmonologii. Spirometria to badanie czynnościowe służące ocenie przepływu powietrza przez płuca, poprzez pomiar szybkości oraz objętości wdychanego i wydychanego powietrza, podczas forsownego oddechu. Wskazaniemi do spirometrii są przede wszystkim szeroko pojęte podejrzenie zaburzeń przepływu powietrza przez drogi oddechowe (obturacyja) lub zmniejszenie pojemności płuc (restrykcja – wymagająca potwierdzenia obniżenia TLC np. w badaniu bodypletyzmograficznym). Spirometria służy więc do określenia stopnia upośledzenia czynności wentylacyjnej układu oddechowego. Wskazania do wykonania spirometrii obejmują³⁸:

1. Diagnostykę:

- ocena objawów, nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych
- pomiar wpływu zaburzenia lub choroby na fizjologię układu oddechowego
- badania przesiewowe w kierunku chorób układu oddechowego
- ocena ryzyka przedoperacyjnego

2. Monitorowanie:

- ocena przebiegu choroby, zaostrzeń, odpowiedzi na leczenie
- ocena wpływu czynników drażniących i podawanych leków na układ oddechowy

3. Ocenę upośledzenia funkcji układu oddechowego:

- w planowaniu rehabilitacji oddechowej
- orzekaniu w postępowaniu prawnym, ubezpieczeniowym

4. Inne:

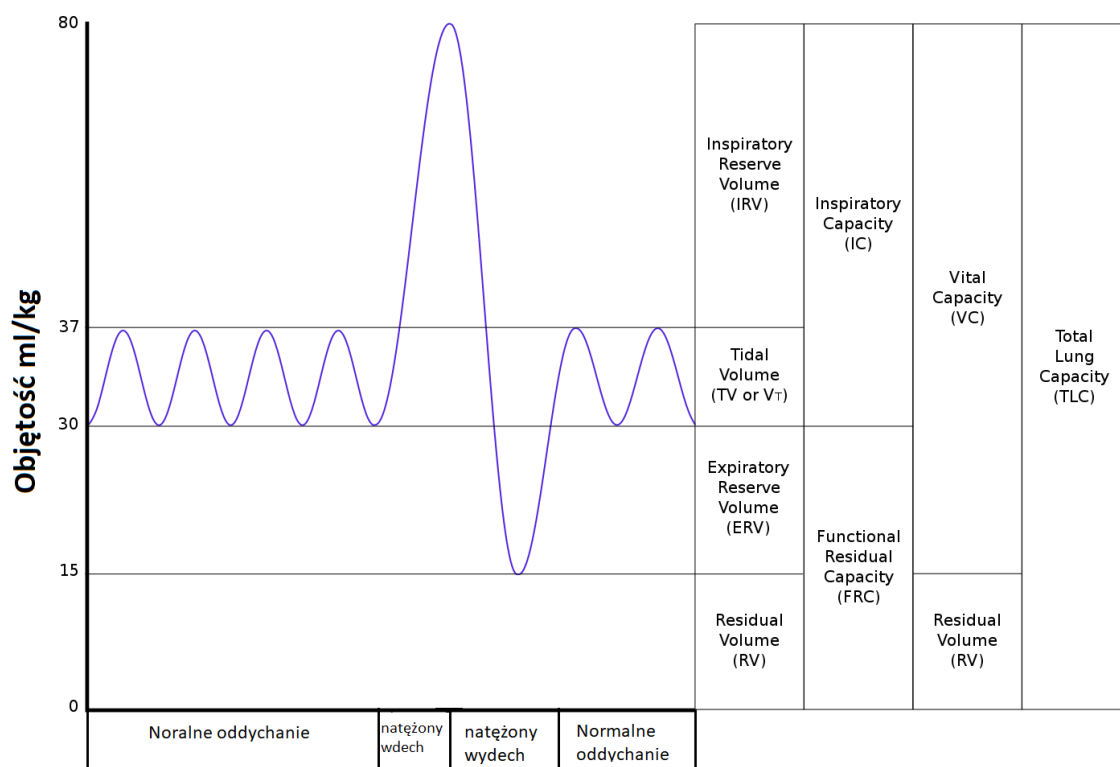
- ocena przed zatrudnieniem w miejscach, gdzie występuje narażenie na wziewne czynniki drażniące

- monitorowanie zawodowego narażenia na czynniki drażniące

Przeciwwskazania do spirometrii wynikają głównie z konieczności wykonania forsownego oddechu i obejmują m.in.³⁸:

- zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego tygodnia
- niedociśnienie lub ciężkie nadciśnienie tętnicze
- istotna arytmia przedsionkowa / komorowa
- niewyrównana niewydolność serca
- niekontrolowane nadciśnienie płucne
- zapalenie płuc
- klinicznie niestabilna zatorowość płucna
- historia omdleń związanych z forsownym wydechem / kaszlem
- tętniak tętnicy mózgowej
- operacja mózgu w ciągu 4 tygodni
- niedawny wstrząs mózgu z utrzymującymi się objawami
- operacja oka w ciągu ostatniego tygodnia
- odma opłucnowa
- operacja klatki piersiowej w ciągu 4 tygodni
- operacja jamy brzusznej w ciągu 4 tygodni

Podczas tego badania dokonywany jest pomiar kilku ważnych parametrów objętościowych, które składają się na określone pojemności płuc. Mierzone parametry objętościowe przedstawia rycina 5.



Rycina 5 - Objętości i pojemności płuc mierzone podczas spirometrii.

ERV (ang., expiratory reserve volume) – zapasowa objętość wydechowa; FRC (ang., functional residual capacity) – czynnościowa pojemność zalegająca; IC (ang., inspiratory capacity) – pojemność wdechowa; IRV (ang., inspiratory reserve volume) – zapasowa objętość wdechowa; RV (ang., residual volume) – objętość zalegająca; TLC (ang., total lung capacity) – całkowita pojemność płuc; TV (ang., tidal volume) – objętość oddechowa; VC (ang., vital capacity) – pojemność życiowa.

Definicje objętości i pojemności (za pomocą spirometrii nie można zmierzyć objętości i pojemności: RV, FRC oraz TLC.):

- TV (*ang. tidal volume*) – objętość oddechowa. Objętość powietrza wdychanego do płuc i wydychanego w trakcie spokojnego cyklu oddechowego.
- ERV (*ang. expiratory reserve volume*) – zapasowa objętość wydechowa. Maksymalna objętość powietrza, którą można wydmuchać po zakończeniu spokojnego wydechu.
- IRV (*ang. inspiratory reserve volume*) – zapasowa objętość wdechowa. Maksymalna objętość powietrza, którą można wciągnąć do płuc po zakończeniu spokojnego wdechu.
- IC (*ang. inspiratory capacity*) – pojemność wdechowa. Maksymalna objętość powietrza, którą można wciągnąć do płuc po zakończeniu spokojnego wydechu (z poziomu FRC). Jest sumą IRV i TV.

- VC (*ang. vital capacity*) – pojemność życiowa. Jest to objętość powietrza w płucach stanowiąca różnicę pomiędzy najgłębszym wdechem i najgłębszym wydechem.
- VC_{max} (*ang. maximal vital capacity*) – maksymalna pojemność życiowa uzyskana w czasie pomiaru.
- FRC (*ang. functional residual capacity*) – czynnościowa pojemność zalegająca. Objętość powietrza pozostająca w płucach i drogach oddechowych po zakończeniu spokojnego wydechu.
- RV (*ang. residual volume*) – objętość zalegająca. Objętość powietrza pozostająca w płucach i drogach oddechowych po zakończeniu pełnego wydechu.
- TLC (*ang. total lung capacity*) – całkowita pojemność płuc. Objętość powietrza w płucach po zakończeniu pełnego wdechu.
- FEV1 (*ang. forced expiratory volume in one second*) – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa. Objętość powietrza wydychana w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu.
- FVC (*ang. forced vital capacity*) – natężona pojemność życiowa. Największa objętość powietrza wydychana przy maksymalnym wysiłku wydechowym po uprzednim możliwie największym wdechu.

W badaniu spirometrycznym obturację rozpoznaje się na podstawie wskaźnika pseudo Tiffeneau, czyli ilorazu FEV₁ i FVC lub wskaźnika Tiffeneau, gdzie zamiast FVC używana jest VC_{max}. Sposób obliczania tych wskaźników przedstawiony jest w równaniu 2³⁹. Obniżenie któregośkolwiek z nich poniżej 5 percentyla, co odpowiada 5% populacji zdrowej, która osiąga najniższe wyniki, wskazuje na obturację (populacja odpowiadająca rasą, płcią, wiekiem i wzrostem osobie badanej). Obecnie zalecane jest użycie norm opracowanych przez GLI (*agn. Global Lung Function Initiative*) w 2012r.⁴⁰, gdzie do obliczeń wykorzystywany jest pomiar FVC. Dodać należy, że VC_{max} charakteryzuje się większą czułością w rozpoznawaniu obturacji niż FVC⁴¹.

$$\text{Wskaźnik (pseudo) Tiffeneau} = \frac{\text{FEV}_1}{\text{VC}_{\text{max}} (\text{FVC})}$$

Równanie 2 – Sposób obliczania wskaźnika (pseudo) Tiffeneau.

FEV₁ – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FVC – natężona pojemność życiowa; VC_{max}, - maksymalna pojemność życiowa.

Po rozpoznaniu obturacji oskrzeli, następnym krokiem powinna być ocena jej nasilenia, oparta na wartości FEV1 wyrażonej jako % wartości należnej. Stopnie zaawansowania obturacji przedstawia tabela 5.

Tabela 5 - Stopniowanie ciężkości obturacji w zależności od FEV1 wg zaleceń PTChP⁴¹.

Obturacja, gdy FEV1/VC_{max} (FVC) < DGN	
Wynik FEV1	Stopień ciężkości obturacji
70% w.n. ≤ FEV1 < 100% w.n.	Łagodna
60% w.n. ≤ FEV1 < 70% w.n.	Umiarkowana
50% w.n. ≤ FEV1 < 60% w.n.	Umiarkowanie ciężka
35% w.n. ≤ FEV1 < 50% w.n.	Ciężka
FEV1 < 35% w.n.	Bardzo ciężka

DGN – dolna granica normy; FEV1 - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FVC – natężona pojemność życiowa; w.n. – wartość należna; VC_{max} – maksymalna pojemność życiowa.

Oprócz rozpoznania zaburzeń obturacyjnych, za pomocą spirometrii można wysunąć podejrzenie zmian o charakterze restrykcji, głównie w sytuacji obniżenia VC poniżej dolnej granicy normy przy prawidłowym wskaźniku FEV1/VC_{max} (FVC). Natomiast warto zaznaczyć, że obniżenie VC nie wystarcza do jej rozpoznania, a wartość prawidłowa VC jej nie wyklucza^{42–44}. Brak możliwości potwierdzenia restrykcji wynika z faktu, że za pomocą spirometrii nie można zmierzyć TLC, którego istotne obniżenie (poniżej 5 percentyla) jest kryterium jej rozpoznania. W takim przypadku ocenia się wyłącznie stopień obniżenia VC, wskazując na możliwą restrykcję i konieczność pogłębienia diagnostyki o badanie bodypletyzmoграфiczne (tab. 6).

Tabela 6 - Stopniowanie zaburzeń VC wg zaleceń PTChP⁴¹.

Podejrzenie restrykcji, gdy FEV1/VC_{max} (FVC) w normie	
Wynik VC	Stopień zaburzenia
70% w.n. ≤ VC < DGN	Łagodny
60% w.n. ≤ VC < 70% w.n.	Umiarkowany
50% nal. ≤ VC < 60% w.n.	Umiarkowanie ciężki
35% w.n. ≤ VC < 50% w.n.	Ciężki
VC < 35% w.n.	Bardzo ciężki

DGN – dolna granica normy; FEV1- natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FVC – natężona pojemność życiowa; w.n. – wartość należna; VC_{max} – maksymalna pojemność życiowa.

1.2.4. Spirometryczna próba rozkurczowa

Próba rozkurczowa jest badaniem polegającym na wykonaniu dwóch standardowych badań spirometrycznych, pomiędzy którymi podawany jest lek rozszerzający oskrzela.

W przypadku podejrzenia POChP, przeprowadzana jest w celu potwierdzenia braku odwracalności obturacji oskrzeli (utrzymujące się obniżenie FEV1/FVC) oraz określenia stopnia zaawansowania zaburzeń wentylacji. W diagnostyce astmy natomiast, oceniamy zmienność parametrów objętościowych (FEV1, FVC), w celu sprawdzenia obecności nadreaktywności oskrzeli, charakterystycznej dla tego schorzenia. Odpowiedź na leki rozszerzające oskrzela jest fizjologiczną reakcją obejmującą nabłonek dróg oddechowych, nerwy, mediatory i mięśnie gładkie oskrzeli, a osobnicza odpowiedź na ich działanie jest zmienna³⁹. Standardowym lekiem z wyboru jest krótko działający β_2 mimetyk - salbutamol w dawce 400 μg w inhalatorze ciśnieniowym, najlepiej z użyciem komory inhalacyjnej. Po podaniu leku należy przed kolejną próbą odczekać 10-15 minut, aby uzyskać pełen efekt. W uzasadnionych przypadkach, kiedy należy unikać nadmiernego pobudzenia adrenergicznego, np. nadczynność tarczycy, tachyarytmie, znaczne nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, dawkę leku można zmniejszyć o połowę lub zastosować bromek ipratropium (lek przeciwcholinergiczny rozszerzający oskrzela) w dawce 80 μg . Wówczas konieczne jest wydłużenie czasu do drugiego badania do 30 min. Badany nie powinien być pod wpływem leków wpływających na stan drożności oskrzeli, a czas jaki powinien minąć od przyjęcia leku rozszerzającego oskrzela zależy od okresu jego działania (tab. 7)³⁸.

Tabela 7 – Zalecany czas odstawienia leków rozszerzających oskrzela przed próbą rozkurczową wg ERS z 2019r.³⁸.

Lek	Czas odstawienia przed próbą rozkurczową
SABA - (np. salbutamol, fenoterol)	4–6 godzin
SAMA - (np. bromek ipratropium)	12 godzin
LABA - (np. formoterol, salmeterol)	24 godziny
Ultra - LABA - (np. indakaterol, wilanterol, olodaterol)	36 godzin
Ultra - LAMA - (np. tiotropium, umeklidynium, glikopironium)	36–48 godziny

SABA – krótko działające β_2 mimetyki (*ang. short-acting beta-agonists*); SAMA – krótko działający antagoniści receptora muskarynowego (*ang. short-acting muscarinic antagonist*); LAMA – długo działający antagoniści receptora muskarynowego (*ang. long-acting muscarinic antagonist*); LABA – długo działające β_2 mimetyki (*ang. long-acting beta-agonists*); Ultra LAMA – ultra długo działający antagoniści receptora muskarynowego (*ang. ultra long-acting muscarinic antagonist*); Ultra LABA – ultra długo działające β_2 mimetyki (*ang. ultra long-acting beta-agonists*).

Poprawę po zastosowaniu leku uznaje się za istotną, gdy wartość FEV1 lub FVC zwiększy się o ≥ 200 ml i o $\geq 12\%$ wartości należnej (wg wytycznych PTChP)⁴¹.

Powszechnie stosuje się też odniesienie do wartości wyjściowej, zalecane np. w wytycznych ATS/ERS i GINA^{39,45}. Taki sposób oceny efektu rozkurczowego powoduje częstsze rozpoznawanie istotnej poprawy u chorych z małymi wartościami wyjściowymi FEV1 lub FVC. Należy odróżnić pojęcie odwracalności obturacji od oceny reaktywności dróg oddechowych na lek bronchodylatacyjny (dodatnia próba rozkurczowa). W pierwszym przypadku mowa o poprawie przepływu powietrza przez drogi oddechowe, pozwalającej na uzyskanie prawidłowego wyniku FEV1/FVC i w ten sposób eliminację obturacji, a w konsekwencji wykluczenie POChP. W drugim natomiast, określamy stopień poprawy parametrów wentylacyjnych jako odpowiedź na zainhalowany lek rozszerzający oskrzela, niekoniecznie powodujący ich normalizację. Ten rodzaj oceny jest przydatny przede wszystkim w diagnostyce astmy, gdzie nadreaktywność oskrzeli jest szczególnie częsta. Nieodwracalna obturacja nie wyklucza istotnej reaktywności dróg oddechowych na leki rozkurczowe, która występuje również w POChP. Z drugiej strony, brak istotnej poprawy parametrów spirometrycznych nie jest powodem do odraczania terapii lekami rozszerzającymi oskrzela. Korzystny skutek działania leków bronchodylatacyjnych może przekładać się nie tylko na wzrost FEV1, ale również FVC, który może być nawet relatywnie wyższy^{46,47}. W takiej sytuacji dojdzie do spadku wskaźnika FEV1/FVC. Pozytywny wpływ leku może przejawiać się również jako wzrost IC lub zmniejszenie się RV, powodując obniżenia poziomu hiperinflacji^{48–52}.

1.2.5. Bodypletyzmografia (BPG)

Pletyzmografia całego ciała jest powszechnie wykonywanym badaniem pomiaru objętości, pojemności płuc oraz oporów w drogach oddechowych. Głównymi wskazaniami do wykonania badania jest podejrzenie zaburzeń wentylacji o charakterze restrykcji, które są wynikiem chorób wpływających pośrednio lub bezpośrednio na układ oddechowy, takich jak: choroby nerwowo-mięśniowe, stan po pneumonektomii, kifoskolioza, choroby śródmiąższowe płuc. Okresowe wykonywanie tego badania w chorobach restrykcyjnych znajduje zastosowanie w ocenie nasilenia i przebiegu choroby oraz odpowiedzi na leczenie. Bodypletyzmografia umożliwia także pomiar oporu generowanego przez drogi oddechowe. Definiuje się go jako związek między przepływem powietrza w drogach oddechowych, a ciśnieniem wymaganym do wytworzenia tego przepływu. Pomiar oporu odbywa się przy założeniu, że w warunkach braku przepływu powietrza, jego ciśnienie na poziomie jamy ustnej jest równe ciśnieniu w pęcherzykach płucnych.

W 1956 roku Dubois wraz z współpracownikami opisał technikę pomiaru objętości gazu w klatce piersiowej przy wykorzystaniu prawa Boyle’a-Mariotte’a, mówiącego o tym, że objętość danej masy gazu jest odwrotnie proporcjonalna do jego ciśnienia przy stałej temperaturze⁵³.

W formie matematycznej można to przedstawić jako:

$$pV = const$$

lub

$$p_1 \times V_1 = p_2 \times V_2$$

Równanie 3 - Prawo Boyle’a-Mariotte’a.

W stałej temperaturze objętość danej masy gazu jest odwrotnie proporcjonalna do jego ciśnienia. V – objętość; p – ciśnienie.

W celu określenia całkowitej pojemności płuc (TLC), dokonuje się pomiaru czynnościowej pojemności zalegającej (FRC), która w przybliżeniu odpowiada wewnątrzklatkowej objętości gazu (TGV). Pomiar odbywa się w zamkniętej przeszklonej przestrzeni – kabinie pletyzmografu. Podczas płytkiego oddychania z częstością około 1 Hz^{51–53}, rejestrowany jest przepływ powietrza na poziomie jamy ustnej (V_m) oraz zmiany ciśnienia w kabinie (p_p). Manewry oddechowe wykonywane są w pierwszej kolejności z zachowanym przepływem powietrza, następnie po zamknięciu zastawki w układzie pomiarowym. Powoduje to sprężanie i rozprężanie gazu w klatce piersiowej podczas próby oddychania. W czasie tych manewrów rejestrowane są pomiary objętości klatki piersiowej i ciśnienie otwarcia dróg oddechowych (p_{ao}). Po otwarciu blokady pacjent wydmuchuje maksymalnie powietrze z poziomu FRC do RV, a następnie wykonuje głęboki wdech z poziomu RV do TLC. Możliwa jest też odwrotna kolejność manewrów oddechowych (głęboki wdech, a następnie maksymalny wydech). TGV można obliczyć za pomocą następującego wzoru opartego o prawo Boyle’a-Mariotte’a:

$$TGV = -\left(\frac{\Delta V}{\Delta p}\right) \times p_{A2} \times \left(\frac{p_{A1}}{p_B}\right)$$

Równanie 4 – Metoda obliczania TGV.

ΔP – zmiana wartości bezwzględnego ciśnienia w pęcherzykach płucnych mierzona w momencie otwarcia dróg oddechowych i ustaniu przepływu powietrza w czasie wykonywania manewru oddechowego (różnica ciśnień po i przed pomiarem, $P_{A2} - P_{A1}$), należy uwzględnić ciśnienie pary wodnej, które odejmowane jest od każdego pomiaru; ΔV – zmiana objętości powietrza wewnątrz klatki piersiowej, wynikająca z różnicy ($TGV_2 - TGV_1$); p_B – ciśnienie zmierzone na barometrze;

$-(\Delta V/\Delta p)$ – zmiana objętości ciała podczas badania wynikająca ze zmiany ciśnienia w kabinie, która po kalibracji urządzenia odpowiada zmianom ciśnienia gazu w jamie ustnej.

Tabela 8 - Najważniejsze parametry pojemnościowe oraz objętościowe mierzone podczas bodypletyzmografii.

Objętości oraz pojemności mierzone przez bodypletyzmoğraf		
Pojemność		
Pojemność wdechowa	IC	Maksymalna objętość powietrza wdychana po zakończeniu normalnego wydechu VT
Czynnościowa pojemność zalegająca	FRC	Ilość powietrza pozostająca w płucach po wykonaniu spokojnego, normalnego wydechu
Wewnątrzkatkowa objętość gazu	TGV	Odpowiednik FRC podczas pomiaru pletyzmograficznego
Całkowita pojemność płuc	TLC	Całkowita objętość powietrza w klatce piersiowej po wykonaniu pełnego wdechu
Objętość		
Objętość zalegająca	RV	Ilość powietrza pozostająca w płucach po wykonaniu pełnego wydechu

Zmiany o charakterze restrykcji wg wytycznych AST/ERS z 2005 r. można stwierdzić w sytuacji, gdy TLC znajduje się poniżej dolnej granicy normy,^{39,54} określanej w percentylach dla rasy, płci, wieku, wzrostu oraz wagi. Zasady określania stopnia restrykcji w pletyzmografii przedstawia tabela 9. Typowe zaburzenia restrykcyjne współistnieją z prawidłowym stosunkiem FEV1/VC_{max} oraz obniżonym, choć nierzadko z prawidłowym VC. Zaburzenia wentylacji o tzw. typie mieszanym (prawidłowo to współistnienie restrykcji i obturacji) występują w sytuacji obniżonego TLC oraz FEV1/(F)VC_{max}. Zalecenia ATS/ERS klasyfikują wzrost wartości FRC, RV i TLC powyżej 120%wn., a stosunku RV/TLC powyżej zakresu 20-35% jako hiperinflację (powstawanie pęłapek powietrznych, typowych dla rozedmy płuc)⁵⁵. Charakterystyczne dla chorych z zaawansowanym POChP jest ograniczenie przepływu wydechowego (ang. *expiratory flow limitation* - EFL) i wynikającej z uszkodzenia mięszu płuc (w przebiegu rozedmy) dysfunkcji dróg oddechowych, wskutek przewlekłego zapalenia drobnych oskrzeli (obrzęk błony śluzowej, przebudowa dróg oddechowych i nadprodukcja śluzu) oraz prawdopodobnie zwiększonego cholinergicznego napięcia mięśni gładkich oskrzeli. W zdrowych płucach podczas wydechu siły sprężyste dróg oddechowych przeciwstawiają się sile ciśnienia wywieranego przez ściany klatki piersiowej. U pacjentów z POChP na skutek ww. procesów, dochodzi do zapadania się drobnych dróg oddechowych przez zwiększoną podatność płuc podczas wydechu, co prowadzi do

zwiększenia końcowo wydechowej objętości płuc (*ang. endexpiratory lung volume - EELV*), będącej w istocie czynnościową pojemnością zalegającą (FRC). Taki stan nazywa się hiperinflacją statyczną. U tych chorych, szczególnie podczas zaostrzenia, kiedy to m.in. zwiększa się liczba oddechów na minutę (pogorszenie wymiany gazowej) skraca się również czas wydechu, co powoduje zwiększone zaleganie powietrza w drogach oddechowych. Sytuacja ta określana jako hiperinflacja dynamiczna, która w sposób istotny pogarsza jakość życia chorych, przyczynia się do osłabienia mięśni oddechowych i pogorszenia wentylacji płuc^{56–59}. Patomechanizm hiperinflacji jest jednym z czynników powodujących występowanie duszności u chorych z POChP^{60,61}. W praktyce TLC przekraczająca 120–130% wartości należnej uznawana jest za potencjalnie istotną klinicznie⁶². Obecnie nie istnieje wystandardyzowany system oceny nasilenia hiperinflacji.

Bodypletyzmografia jest złotym standardem oceny TLC oraz rozpoznawania hiperinflacji. Ponadto badanie to można wykorzystać do wykrywania niewentylowanych obszarów płuc np. w rozedmie (przez odjęcie wartości FRC mierzonej metodą pletyzmograficzną od FRC mierzonej metodą rozcieńczeń helu)⁵⁵. Parametry mierzone za pomocą pletyzmografu przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 9 - Klasyfikacja ciężkości restrykcji na podstawie TLC wg PTChP⁴¹.

Restrykcja, TLC < DGN	
Wynik pomiaru TLC	Stopień nasilenia zaburzeń
70% w.n. ≤ TLC < DGN	Łagodny
60% w.n. ≤ TLC < 70% w.n.	Umiarkowany
TLC < 60% w.n.	Ciężki

DGN – dolna granica normy; TLC – całkowita pojemność płuc; w.n. – wartość należna.

1.2.6. Pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DL_{CO})

Standaryzowaną kliniczną metodę określania zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla opisał Ogilvie i wsp.⁶³. Badanie to służy do oceny funkcji bariery pęcherzykowo-włośniczkowej (p-w), która oddziela powietrze znajdujące się w pęcherzykach płucnych od krwi w kapilarach płucnych. W chorobach, które prowadzą do jej pogrubienia lub niekorzystnego zmodyfikowania, dochodzi do obniżonego przenikania CO do krążenia płucnego. Taka sytuacja ma również miejsce w przypadku zmniejszenia powierzchni pęcherzykowej, np. w rozedmie płuc. DL_{CO} mierzy się najczęściej techniką pojedynczego oddechu. Pacjent wykorzystuje pełny wdech mieszaniną gazów zawierającą 0,3% tlenu węgla, 10% helu, 21% tlenu i azot. Podczas dziesięciosekundowego wstrzymania

oddechu dochodzi do dyfuzji CO przez barierę p-w. Urządzenie oblicza wychwyt CO na jednostkę czasu na mm ciśnienia CO ($\text{cm}^3 \text{ CO/s/mmHg}$), poprzez pomiar objętości i frakcji wdychanego i wydychanego CO oraz gazu znacznikowego (takiego jak hel)⁶⁴. Gaz przechodzi przez barierę p-w zgodnie z pierwszym prawem Ficka⁶⁵:

$$V = \frac{[k * (A)(\Delta P)]}{T}$$

Równanie 5 – Pierwsze prawo Ficka.

V – objętość gazu przesyłanego w jednostce czasu; K – stała gazowa; A – powierzchnia wymiany gazowej ΔP – różnica ciśnień gazu; T – grubość membrany.

Do oceny wyniku badania służy klasyfikacja ERS ciężkości zaburzeń DL_{CO} ³⁹. Wyróżnia się zaburzenia łagodne ($>60\%w.n.<DGN$), umiarkowane ($40-60\%w.n.$), ciężkie ($<40\%w.n.$). Użyteczność pomiaru DL_{CO} w praktyce klinicznej jest wielokierunkowa. Szczególnie w połączeniu z innymi badaniami czynnościowymi układu oddechowego. Prawidłowy wynik DL_{CO} i spirometrii w diagnostyce np. duszności może wskazywać na choroby nerwowo-mięśniowe lub ściany klatki piersiowej. W przypadku duszności o nieznannej etiologii, prawidłowy wynik spirometrii z niskimi wartościami DL_{CO} sugeruje zwiększone prawdopodobieństwo występowania choroby naczyń płucnych lub choroby śródmiąższowej płuc. DL_{CO} może być też zwiększona w stanach związanych z krwawieniem dopęcherzykowym (np. Zespół Goodpasture, toczeń rumieniowaty układowy, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń). Wynika to z pochłaniania CO przez wolne krwinki czerwone obecne w pęcherzykach płucnych. Przez wiele lat badanie to określano jako badanie „pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla”. Obecnie funkcjonuje również nazwa „współczynnik transferu płucnego dla tlenu węgla” (lung transfer factor for carbon monoxide – TL_{CO}), ale zgodnie z zaleceniami ERS z 2017 roku, obie formy są równoważne⁶⁶.

1.2.7. Test 6-minutowego chodu (6MWT)

Jednym z objawów towarzyszących POChP jest duszność wysiłkowa oraz ograniczenie tolerancji wysiłku fizycznego. Stopień nasilenia dolegliwości pomaga określić skala mMRC. Natomiast należy podkreślić, że jest to subiektywna metoda oceny. W celu obiektywnego określenia zdolności do wykonania wysiłku wykorzystuje się test 6 minutowego chodu. 6MWT jest badaniem powszechnie wykorzystywanym w codziennej praktyce klinicznej⁶⁷. Badanie polega na pomiarze dystansu pokonanego przez pacjenta podczas 6 minutowego chodu oraz wybranych parametrów życiowych

przed, w trakcie i po teście. Mierzone są: saturacja, tętno, ciśnienie tętnicze oraz duszność w skali Borga. Test powinien być wykonywany na płaskim i prostym korytarzu o twardej nawierzchni i długości 30 m. Podczas testu dopuszczalne są przerwy na odpoczynek, w których nie jest wstrzymywany pomiar czasu. Pacjenci wymagający stałej tlenoterapii powinni otrzymywać jego suplementację podczas wykonywania testu, co jest odnotowywane w protokole badania. Jego przydatność do oceny pacjentów z przewlekłymi chorobami układu oddechowego potwierdza wiele badań. Wyniki badań korelują w większym stopniu z aktywnością fizyczną mierzoną w różny sposób (np. pomiar czasu chodzenia, czasu wzmożonego wysiłku fizycznego, pomiar ilości dziennie wykonanych kroków) niż z badaniami czynnościowymi. Korelację 6MWT z FEV1, FVC, DL_{CO} określa się jako umiarkowaną lub słabą. Wynik 6MWT koreluje też ze zwiększoną śmiertelnością chorych na POChP⁶⁸. Opracowania te nie porównywały testu z wynikami IOS. Sam dystans jest również istotnym wskaźnikiem ryzyka zgonu w przebiegu POChP, z najmniejszym odsetkiem zgonów w grupie chorych osiągających dystans > 400m⁶⁹. W badaniu ECLIPSE wykazano, że zmniejszenie dystansu chodu w POChP o > 30m w okresie 12 miesięcy jest związane z prawie dwukrotnie większym ryzykiem zgonu (HR (*ang. hazard ratio*) 1,93)⁷⁰. Za istotną klinicznie desaturację należy przyjąć spadek SpO₂ (saturacji krwi mierzonej za pomocą pulsoksymetrii) $\geq 4\%$ w stosunku do wartości wyjściowej lub obniżenie SpO₂ do wartości poniżej 88% lub 90%⁷¹. Analizując zmiany dystansu związane z interwencją należy uwzględnić dane dotyczące minimalnie istotnej różnicy (MID) dla danej jednostki chorobowej lub sytuacji klinicznej. MID oznacza minimalną zmianę 6MWD, którą można uznać za istotną i którą chorzy odczuwają jako poprawę lub pogorszenie statusu czynnościowego. Często wykorzystywanym progiem odcięcia w 6MWT dla MID jest dystans 54m (95% CI (*ang. confidence interval*) 37–71 m)⁷². W innych badaniach wartość MID zawiera się w przedziale 26–80m^{73–75}.

Typowe wskazania do wykonania 6MWT obejmują ocenę stanu czynnościowego układu oddechowego, kwalifikację do interwencji medycznych, monitorowanie przebiegu choroby. Aktualnie wg najnowszych zaleceń ATS z 2014 r., typowe przeciwwskazania do wykonania 6MWT obejmują⁷⁶:

- ostry zawał mięśnia sercowego (3–5 dni od epizodu)
- niestabilna dławica piersiowa
- objawowe zaburzenia rytmu serca lub niestabilność hemodynamiczna
- objawowa ciężka stenoza zastawki aortalnej

- zaostrzenie niewydolności serca
- ostra zatorowość płucna lub zawał płucna
- zakrzepica żył kończyn dolnych
- podejrzenie rozwarstwienia lub pęknięcia tętniaka
- niekontrolowana astma
- SpO₂ w spoczynku <85%
- ostra niewydolność oddechowa

Jak wynika ze wstępu, spirometria, bodypletyzmografia i 6MWT są istotnymi badaniami służącymi ocenie funkcji płuc. Jednak nie u wszystkich chorych można te badania przeprowadzić. Istnieją przeciwwskazania, które zostały opisane w poprzednich rozdziałach. Niektórzy z pacjentów mają trudności z ich wykonaniem. Oscylometria impulsowa może być jednym ze sposobów oceny funkcji płuc, bez konieczności wykonania forsownego wydechu. Fakt ten stał się przesłanką do podjęcia niniejszej pracy i poszukiwania odpowiedzi na pytanie, czy oscylometria impulsowa znajduje zastosowanie u chorych na POChP, którzy nie mogą prawidłowo wykonać wspomnianych badań czynnościowych?

2. Cel pracy

Przeprowadzenie badań czynnościowych układu oddechowego, takich jak spirometria czy bodypletyzmografia, wymaga wykonania forsownego oddechu, zmagania się z zastawką blokującą czy oddychania w ściśle określony, nienaturalny sposób. POChP dotyczy głównie osób po 50 roku życia i niejednokrotnie współistnieje z chorobami, które mogą dodatkowo utrudniać współpracę z pacjentem. Postęp samej choroby również może być przyczyną tego typu trudności. W sytuacji braku możliwości pełnej oceny czynnościowej chorych na POChP, cennym narzędziem może być oscylometria impulsowa (IOS). Ze względu na stosunkowo mało wymagający przebieg badania, mogłaby stanowić alternatywę dla spirometrii oraz w pewnym zakresie - bodypletyzmografii.

Cel główny:

Ocena przydatności oscylometrii impulsowej (IOS) wraz z próbą rozkurczową w diagnostyce i monitorowaniu chorych na POChP jako metody alternatywnej dla spirometrii.

Cele dodatkowe:

1. Określenie korelacji między nieprawidłowościami obecnymi w IOS a zaburzeniami stwierdzonymi w innych badaniach czynnościowych (bodypletyzmografii, DL_{CO} , 6MWT).
2. Wykazanie korelacji wyników uzyskanych w IOS z danymi klinicznymi, antropometrycznymi, skalami oceny objawów (CAT, mMRC) i skalą prognostyczną (BODE).

Hipotezy badawcze:

- IOS wraz z próbą rozkurczową może stanowić użyteczną alternatywę dla spirometrii w diagnostyce i monitorowaniu chorych na POChP.
- Istnieją korelacje między wynikami IOS a wynikami innych badań czynnościowych układu oddechowego, umożliwiające szersze wykorzystanie IOS.
- Związek między wynikami IOS a wybranymi wykładnikami klinicznymi przebiegu POChP, obejmującymi wyniki skal CAT, mMRC i BODE, jest istotny w ocenie chorych na POChP, co wskazuje na dodatkowy potencjał tego badania.

3. Materiał i metody

3.1. Kryteria doboru pacjentów

3.1.1. Kryteria włączenia:

- a) wiek w przedziale 50-80 lat
- b) wywiad palenia papierosów co najmniej 10 paczkolet, obecnie lub w przeszłości.
- c) rozpoznanie POChP na podstawie wytycznych GOLD 2017
- d) stan stabilny choroby, oznaczający co najmniej 6 tygodniową przerwę od ostatniego zaostrzenia, definiowanego zgodnie z wytycznymi GOLD 2017

3.1.2. Kryteria wyłączenia:

1. zawał serca (w okresie < 3 miesięcy)
2. zatorowość płucna (w okresie < 3 miesięcy)
3. astma
4. zaostrzenie POChP w okresie 6 tygodni przed włączeniem do badania
5. aktualna choroba nowotworowa lub w okresie krótszym niż 5 lat od zakończenia skutecznej terapii
6. obecność innych przeciwwskazań do wykonania próby rozkurczowej spirometrycznej lub bodypletyzmograficznej, testu 6-minutowego chodu

3.2. Metody badawcze

3.2.1. Miejsce prowadzenia badań i sposób kwalifikowania chorych

Procedury badawcze przeprowadzono w następujących jednostkach:

- Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

- Pracownia Badań Czynnościowych przy ww. Klinice.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu nr 157/18. Każdy pacjent przed włączeniem do badania został szczegółowo poinformowany o jego przebiegu, po czym miał prawo zadać pytania, na które uzyskiwał wyczerpujące odpowiedzi. Następnie po wyrażeniu świadomej, pisemnej zgody był kwalifikowany do przeprowadzenia poszczególnych badań, zgodnie z opisanymi niżej procedurami. Do wszystkich pomiarów i oznaczeń wykorzystano urządzenia posiadające aktualne, wymagane obowiązującymi przepisami certyfikaty jakości.

3.2.2. Badanie podmiotowe i przedmiotowe grupy badanej

U każdego pacjenta przeprowadzono:

- Badanie podmiotowe, ze szczególnym uwzględnieniem przebiegu i objawów POChP, chorób towarzyszących, przebytych zaostrzeń choroby oraz oceną nasilenia duszności w skali mMRC. Zaprzestanie palenia było uznawane jako niepalenie papierosów co najmniej od 6 miesięcy zgodnie z zaleceniami ENSP - Europejska Sieć na rzecz Ograniczenia Palenia Tytoniu (*ang. The European Network for Smoking and Tobacco Prevention*) z 2017r.⁷⁷.
- Badanie przedmiotowe z pomiarem masy ciała, wzrostu, BMI.

3.2.3. Badania czynnościowe układu oddechowego

Badania czynnościowe układu oddechowego wykonano przy użyciu oscylometru MasterScreen IOS, marki Jaeger oraz pletyzmografu kabinowego typu MasterScreen Body, marki Jaeger, firmy CareFusion.

Spirometrię oraz bodypletyzmografię przeprowadzono wg wytycznych ATS/ERS z 2005 r.⁷⁸. Badanie pojemności dyfuzyjnej tlenu węgla (DL_{CO}) wykonano wg zaleceń ATS/ERS z 2017 r.⁶⁶ Każdego dnia przed rozpoczęciem pomiarów urządzenia były kalibrowane, a badania przeprowadzano w godzinach popołudniowych, po nocnym wypoczynku pacjentów, przed zażyciem leków rozszerzających oskrzela. Zachowywano przerwę w ich stosowaniu zależną od stosowanej na co dzień substancji (tabela 7), zalecając pomostowo krótkodziałający lek rozszerzający oskrzela, tj. fenoterol, ipratropium, salbutamol. Badania IOS, spirometryczne i bodypletyzmograficzne zostały wykonane przed i po inhalacji 400 mcg salbutamolu, podawanego przy użyciu inhalatora ciśnieniowego z komorą inhalacyjną, natomiast pomiar DL_{CO} przeprowadzano wyłącznie po wziewnym podaniu ww. dawki salbutamolu. Wszyscy pacjenci spełnili kryteria rozpoznania POChP wg GOLD 2017.

A. Oscylometria impulsowa z próbą rozkurczową.

Za pomocą oscylometru dokonano pomiaru następujących parametrów, odnosząc część z nich do wartości należnych dla danego pacjenta (w.n): oporu dla 5Hz, 20Hz, oraz ich różnicy (R_5 , $R_5\%w.n.$, R_{20} , $R_{20\%w.n.}$, R_5-R_{20}), reaktancji dla 5Hz (X_5 , $X_5\%w.n.$), obszaru reaktancji (A_x), częstotliwości rezonansowej (F_{res}). W badaniu zastosowano wartości należne autorstwa Vogela i Smidta z 1994 roku¹⁹.

B. Spirometria z próbą rozkurczową.

Podczas badania dokonano pomiarów standardowych parametrów spirometrycznych, odnosząc część z nich do wartości należnych dla danego pacjenta: FEV1/FVC, natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej (FEV1 [L], FEV1 [%]), natężonej pojemności życiowej (FVC [L], FVC [%]), pojemności życiowej (VC, [L], VC [%]). W podawanych wynikach [%] dotyczy % wartości należnej. Do interpretacji badań użyto norm GLI z 2012r.⁷⁹.

C. Bodypletyzmografia z próbą rozkurczową (BPG).

Badanie bodypletyzmograficzne posłużyło do pomiaru całkowitej pojemności płuc (TLC [L], TLC [%]), objętości zalegającej (RV [L], RV [%]), ich ilorazu (RV/TLC), a także całkowitego oporu dolnych dróg oddechowych (R_{tot} [kPa*s/L]). W podawanych wynikach [%] dotyczy % wartości należnej. Do interpretacji badań użyto norm ECCS (*ang. European Community for Steel and Coal*) z 1993 roku⁸⁰.

D. Pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DL_{CO}).

Badanie pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla metodą pojedynczego oddechu przeprowadzano korygując uzyskany wynik do aktualnego stężenia hemoglobiny we krwi pacjenta. Uzyskane wyniki zostały odniesione do wartości należnych (%). Do interpretacji badań użyto norm ECCS z 1993 roku⁸⁰.

E. Test 6- minutowego chodu (6MWT)

Test wykonano zgodnie z zaleceniami ATS z 2014 r.⁶⁸ Zmierzono dystans przebyty przez chorego w czasie 6 minut marszu własnym tempem, po płaskiej powierzchni korytarza, o długości 30 metrów. Podczas testu każdemu pacjentowi zmierzono ciśnienie tętnicze i tętno za pomocą ciśnieniomierza automatycznego i saturację za pomocą pulsoksymetru napalcowego przed i bezpośrednio po teście oraz w pierwszej i drugiej minucie po jego zakończeniu. Podczas testu użyto pulsoksymetru MightySatTMRx firmy Masimo oraz ciśnieniomierza M-3 Comfort HEM-7155-E firmy Omron. Test wykonywany był po przyjęciu przez pacjentów przewlekle stosowanych leków wziewnych.

3.2.4. Skale oceny klinicznej

A. CAT.

Przed wykonaniem badań czynnościowych pacjenci otrzymali do wypełnienia ankietę CAT, zgodną z wzornikiem zamieszczonym na stronie <https://www.catestonline.org/>, (ryc. 1).

B. mMRC.

Badania czynnościowe poprzedzały pytania o ocenę nasilenia odczuwanej duszności zgodnie z 5 punktową skalą (tab. 4).

C. BODE.

Na podstawie oznaczonych wcześniej parametrów dokonano oceny pacjentów przy zastosowaniu prognostycznej, dziesięciopunktowej skali BODE, w skład której wchodzi następujące parametry:

B – (BMI- **B**ody **M**ass **I**ndex) wskaźnik masy ciała [kg/m^2].

O – (**O**bstruction) stopień obturacji, określony na podstawie procentu wartości należącej parametru FEV1, zmierzonego w badaniu spirometrycznym [% w.n.].

D – (**D**yspnea) stopień duszności podczas normalnej aktywności życiowej określony wg skali MMRC (Tabela 4).

E - (**E**xercise) odległość w teście 6 - minutowego chodu [m].

Jest to skala sumaryczna, co oznacza, że punkty otrzymane za każdą cechę sumują się. Stosowane kryteria punktowe w skali przedstawiono w tabeli 3.

3.2.5. Analiza statystyczna

Do analizy statystycznej zastosowano program Statistica firmy Dell (wersja 13). Jako poziom istotności przyjęto $\alpha=0,05$. Wynik uznano za istotny statystycznie, gdy $p<\alpha$. Normalność rozkładu zmiennych sprawdzono za pomocą testu Shapiro-Wilka. W celu zbadania zmian w poziomie parametrów po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, w przypadku zgodności z rozkładem normalnym, obliczono test t-Studenta dla prób powiązanych, a w przypadku braku zgodności z rozkładem normalnym – test Wilcozona. Analizę zależności pomiędzy zmiennymi ciągłymi przeprowadzono przy użyciu: współczynnik korelacji liniowej R Pearsona, dla zmiennych mających rozkład zgodny

z normalnym i współczynnika korelacji rangowej R_s Spearmana. W celu porównania zmiennych pomiędzy 2 grupami, w przypadku rozkładu zgodnego z normalnym i równych wariancji, obliczono test t-Studenta dla prób niepowiązanych, w przypadku braku równości wariancji – test Cochran-Coxa, a w przypadku braku zgodności z rozkładem normalnym – test Manna-Whitneya. W celu porównania zmiennych pomiędzy 3 i więcej grupami, w przypadku rozkładu zgodnego z normalnym i równych wariancji, obliczono test analizy wariancji dla prób niepowiązanych wraz z testem Tukeya wielokrotnych porównań, w pozostałych przypadkach test Kruskala-Wallisa wraz z testem Dunna wielokrotnych porównań. Wyniki badań przedstawiono jako średnią wraz z odchyleniami standardowymi w przypadku rozkładu normalnego danej cechy lub jako medianę i zakres międzykwartyłowy w przypadku braku rozkładu normalnego. Przeprowadzono analizę ROC w celu znalezienia optymalnych punktów odcięcia dla parametrów różnicujących osoby z dodatnią i ujemną próbą rozkurczową. Obliczono pole pod krzywą (AUC, *ang. area under the curve*) oraz czułość i swoistość. Podjęto próbę wyznaczenia parametru, który najsilniej różnicuje osoby z dodatnią i ujemną próbą. W ocenie za pomocą korelacji rangowej R_s Spearmana w przypadku, gdy $R_s < 0$, to im wyższa wartość badanego parametru, tym niższa wartość drugiej zmiennej. Gdy $R_s > 0$, to im wyższa wartość badanego parametru, tym większa wartość drugiej zmiennej. Wartości współczynnika korelacji rang Spearmana R_s mieszczą się w zakresie od -1 do 1. Ich interpretacja polega na tym, że im wartość R bliższa jest 1, tym zależność jest silniej dodatnia, a bliższa -1 jest silniej ujemna. Jeśli wartość R bliska jest 0, oznacza to brak lub bardzo słabą zależność. Posługiwano się następującym stopniowaniem siły zależności korelacji rang (R):

- poniżej 0,2 - korelacja słaba (praktycznie brak związku).
- 0,2-0,4 - korelacja niska (zależność wyraźna).
- 0,4-0,6 - korelacja umiarkowana (zależność istotna).
- 0,6-0,8 - korelacja wysoka (zależność znaczna).
- 0,8-0,9 - korelacja bardzo wysoka (zależność bardzo duża).
- 0,9-1,0 - zależność praktycznie pełna.

4. Wyniki

4.1. Charakterystyka grupy badanej

4.1.2. Ocena demograficzna, antropometryczna, czynniki ryzyka

Do badania zostało zakwalifikowanych 88 pacjentów, wśród których 52 to mężczyźni (58,4%) i 36 to kobiety (41,6%). Średni wiek badanej grupy wynosił $67,2 \pm 7,2$ lata. Średnia ilość wypalonych paczkołat papierosów przez osoby badane wynosiła $37,8 \pm 20,6$. Aktywnymi palaczami było 65 pacjentów (73,1%), byłymi 23 pacjentów (25,9%). Dodatkowe dane dotyczące charakterystyki grupy zostały przedstawione w tabeli 10.

Tabela 10 - Charakterystyka całej badanej grupy.

Zmienna, n=88	Średnia	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Wiek [lata]	67,21	7,27	68,00	52,00	80,00
Masa ciała [kg]	77,69	20,37	75,00	44,00	138
Wzrost [m]	1,65	0,10	1,65	1,44	1,96
BMI [kg/m ²]	28,47	6,93	27,99	16,53	49,48
Liczba paczkołat	37,72	20,61	37,5	10,00	100,00
Czas trwania POChP [lata]	8,63	5,95	8,00	0	38,00

BMI – indeks masy ciała (*ang. Body Mass Index*).

Badaną grupę podzielono pod względem płci. Istotne statystycznie różnice w ocenianych parametrach dotyczyły masy ciała, wzrostu i liczby paczkołat. Wszystkie te wartości były wyższe u mężczyzn. Wyniki tego porównania przedstawia tabela 11.

Tabela 11 – Charakterystyka badanej grupy wg płci.

	Kobiety (n=36)		Mężczyźni (n=52)		
Zmienna	Średnia	SD	Średnia	SD	p
Wiek [lata]	66,81	7,31	67,50	7,29	NS
Masa ciała [kg]	70,22	14,90	83,01	22,14	0,002991
Wzrost [m]	1,58	0,05	1,70	0,08	<0,000001
	Mediana	IQR	Mediana	IQR	p
BMI [kg/m ²]	28,04	24,00-33,00	27,98	24,50-31,00	NS
Liczba paczkołat	30,00	30,00-53,00	40,00	20,00-40,00	0,001273
Czas trwania POChP [lata]	7,00	5,00-10,00	8,00	5,00-10,00	NS

BMI – wskaźnik masy ciała (*ang. Body Mass Index*); IQR – przedział międzykwartylowy; SD – odchylenie standardowe

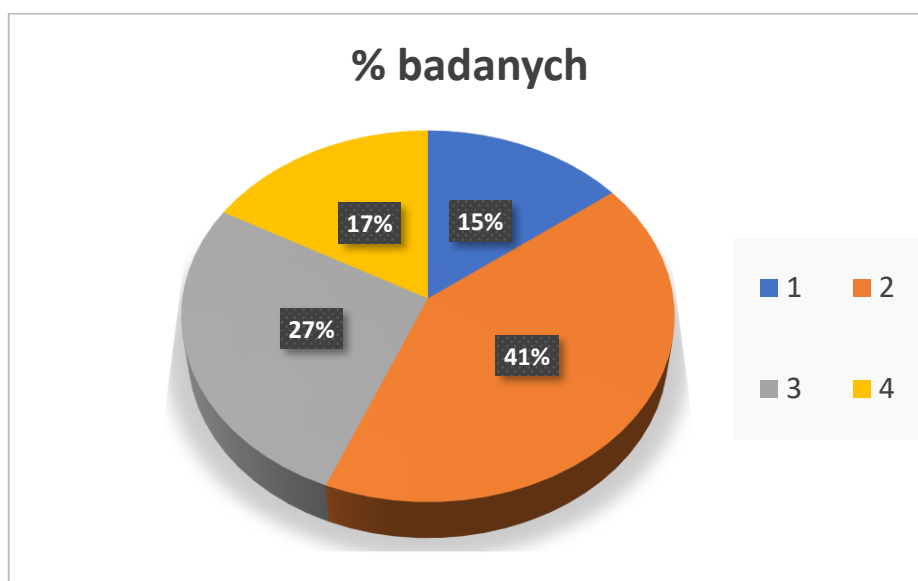
4.1.3. Farmakoterapia POChP i choroby współistniejące

Oceniono stosowanie leków, służących do przewlekłej terapii POChP. Leki z grupy LAMA (długo działający antagoniści receptora muskarynowego, *ang. long-acting*

muscarinic antagonists) przyjmowało 78 osób (87,6%), LABA (długo działające β_2 mimetyki, *ang. long-acting beta-2 agonists*) 65 (73%), ICS (wziewne glikokortykosteroidy, *ang. inhaled corticosteroids*) 61 (68,5%), teofilinę 48 (54%). W badanej grupie sprawdzono również obecność chorób współistniejących. Najczęściej występowały: nadciśnienie tętnicze (u 66% osób), nadciśnienie płucne (oceniane jako wysokie prawdopodobieństwo na podstawie wywiadu i aktualnego badania echo serca, 40%), przewlekła niewydolność oddechowa (27%), niewydolność serca (25%), choroba niedokrwienna serca (25%), cukrzyca typu 2 (24%), przebyty zawał serca (15%), obturacyjny bezdech podczas snu (14%). Wszyscy chorzy z niewydolnością oddechową byli leczeni za pomocą tlenoterapii domowej.

4.1.4. Rozkład stopni nasilenia obturacji wg GOLD

Spirometryczny stopień zaawansowania obturacji w badanej grupie przedstawia rycina 6.



Rycina 6 – Rozkład stopni obturacji oskrzeli wg GOLD chorych na POChP w grupie badanej.

1,2,3,4 – stopnie obturacji wg GOLD 2017.

4.2. Ocena zaawansowania czynnościowego i klinicznego POChP

4.2.1. Parametry oscylometryczne

W badanej populacji dokonano pomiarów standardowych parametrów oscylometrycznych przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (salbutamolu). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12 – Wyniki pomiarów oscylometrycznych (przed i po podaniu salbutamolu) uzyskane w całej grupie badanej.

Zmienna, n=88	Średnia	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
R5 przed	0,61	0,23	0,57	0,29	1,41
R5 %w.n. przed	176,05	58,80	169,40	78,70	344,90
R20 przed	0,37	0,11	0,36	0,20	0,63
R20 %w.n. przed	123,45	34,01	119,70	65,00	235,70
X5 przed	-0,36	0,22	-0,33	-0,92	-0,07
X5%w.n. przed	1017,48	1239,82	632,23	122,00	7590,90
Ax przed	3,24	2,55	2,87	0,17	10,22
Fres przed	23,23	6,87	24,04	3,58	39,85
R5-R20 przed	0,24	0,16	0,23	-0,07	0,88
R5 po	0,54	0,21	0,60	0,21	1,22
R5 %w.n. po	170,16	56,03	163,25	66,60	342,30
R20 po	0,37	0,11	0,36	0,17	0,68
R20 %w.n. po	122,37	34,44	116,00	67,60	232,70
X5po	-0,33	0,22	-0,27	-1,07	-0,04
X5%w.n. po	942,61	1180,73	589,85	104,70	8056,70
Ax po	2,78	2,26	2,32	0,06	10,79
Fres po	22,50	6,49	23,20	7,84	35,61
R5-R20 po	0,22	0,15	0,20	0,1	0,72

Ax – obszar reaktancji [kPa/L]; Fres – częstotliwość rezonansowa [Hz]; Po - pomiar po podaniu salbutamolu; Przed – pomiar przed podaniem salbutamolu; R5-R20 – różnica między R5 i R20 [kPa/L/s]; R5 – rezystancja dla 5Hz [kPa/L/s]; R20 – rezystancja dla 20Hz [kPa/L/s]; SD – odchylenie standardowe; X5 – reaktancja dla 5Hz [kPa/L/s]; %w.n. - % wartości należnej.

4.2.2. Parametry spirometryczne

Rozkład wartości parametrów spirometrycznych, ocenionych przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela przedstawiono w tabeli 13. Kryteria dodatkowej spirometrycznej próby rozkurczowej spełniło 11 chorych (12,5%).

Tabela 13 - Wyniki pomiarów spirometrycznych (przed i po podaniu salbutamolu) uzyskane w badanej grupie.

Zmienna, n=88	Średnia	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
FEV1 [%] przed	49,10	21,05	43,80	15,80	125,00
FEV 1 [L] przed	1,20	0,58	0,99	0,44	3,43
FVC [%] przed	69,09	21,00	68,90	27,10	129,00
FVC [L] przed	2,14	0,79	1,99	0,86	4,75
VC [%] przed	70,18	22,03	71,40	1,72	132,00
VC[L] przed	2,59	2,80	2,10	0,86	27,50
FEV1 [%]po	53,09	21,56	49,00	17,10	126,20
FEV 1 [L] po	1,29	0,59	1,10	0,43	3,56
FVC [%] po	73,84	20,62	72,5	32,40	127,30
FVC [L] po	2,30	0,82	2,14	0,78	5,00

VC [%] po	73,44	21,16	73,8	1,02	124,60
VC[L] po	3,01	6,02	2,22	0,92	58,60

Po – pomiar po podaniu salbutamolu; Przed – pomiar przed podaniem salbutamolu; FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FVC – natężona pojemność życiowa; VC – pojemność życiowa; SD – odchylenie standardowe; [%] – % w.n.; [L] – litr.

Wyniki spirometrii podzielono wg płci. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy płciami w zakresie wybranych parametrów. Nie stwierdzono różnic w procentach wartości należnych, co przemawia za spirometrycznym podobieństwem obu podgrup (tabela 14).

Tabela 14 – Wyniki pomiarów spirometrycznych (przed i po podaniu salbutamolu) wg płci.

	Kobiety (n=36)		Mężczyźni (n=52)		
Zmienna	Średnia	SD	Średnia	SD	p
FVC [%] po	77,40	20,36	71,44	20,64	NS
FVC [L] po	1,82	0,46	2,63	0,85	<0,000001
VC [%] przed	75,07	20,76	66,70	22,44	NS
VC [%] po	78,26	19,28	70,01	21,94	NS
Zmienna	Mediana	IQR	Mediana	IQR	P
FEV1 [%] przed	46,70	39-60	42,10	31,00-65,00	NS
FEV 1 [L] przed	0,92	0,77-1,07	1,15	0,85-1,73	0,010589
FVC [%] przed	69,70	61,00-82,00	64,4	56,00-85,00	NS
FVC [L] przed	1,63	1,46-2,00	2,26	1,80-3,00	0,000051
VC[L] przed	1,77	1,55-2,08	2,63	1,94-3,36	0,000014
FEV1 [%] po	52,70	42,80-68,50	47,20	34-68	NS
FEV 1 [L] po	1,02	0,79-1,24	1,31	0,90-1,90	0,002248
VC[L] po	1,78	1,68-2,08	2,67	2,13-3,49	0,000005

NS – bez istotności statystycznej ($p>0,05$); Po – pomiar po podaniu salbutamolu; Po – pomiar po podaniu salbutamolu; Przed – pomiar przed podaniem salbutamolu; FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FVC – natężona pojemność życiowa; IQR – przedział międzykwartylowy; VC – pojemność życiowa; SD – odchylenie standardowe; [%] - % w.n.; [L] – litr.

4.2.3. Bodypletyzmografia oraz DL_{CO}

Rozkład parametrów uzyskanych podczas badania bodypletyzmograficznego oraz dyfuzji CO przedstawia tabela 15. Wyniki zawierają dane przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, z wyjątkiem dyfuzji DL_{CO}, która była mierzona tylko po leku.

Tabela 15 – Parametry bodypletyzmograficzne (przed i po podaniu salbutamolu) oraz wynik DL_{CO} uzyskane w całej badanej grupie.

Zmienna, n=88	Średnia	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
R tot [%] przed	234,47	123,79	209,90	69,40	606,50
R tot [kPa*s/L] przed	0,70	0,37	0,63	0,21	1,82
TLC [%] przed	120,50	20,72	120,50	61,60	186,70
TLC [L] przed	6,92	1,74	6,65	3,64	11,52
RV [%] przed	201,87	64,20	197,10	93,20	384,50
RV [L] przed	4,56	1,72	4,36	0,46	10,19
RV%TLC przed	65,62	11,64	67,04	38,67	88,51
R tot [%] po	196,11	117,71	156,50	55,90	581,80
R tot [kPa*s/L] po	0,60	0,35	0,50	0,17	1,75
TLC [%] po	119,71	21,95	119,80	58,60	190,43
TLC [L] po	6,85	1,78	6,48	3,62	12,12
RV [%] po	193,58	66,99	179,11	95,80	406,00
RV [L] po	4,43	1,73	3,99	1,82	10,76
RV%TLC po	65,02	14,65	65,35	35,76	124,70
DL _{CO} [%]	47,58	22,85	46,40	1,10	106,00

Po – pomiar po podaniu salbutamolu; Przed – pomiar przed podaniem salbutamolu; R tot – opór całkowity; RV – objętość zalegająca; RV%TLC – iloraz objętości zalegającej i całkowitej pojemności płuc wyrażony w %; DL_{CO} – pojemność dyfuzyjna tlenu węgla w płucach; SD – odchylenie standardowe; TLC – całkowita pojemność płuc; [%] - % w.n.; [L] – litr.

Między kobietami i mężczyznami odnotowano istotne statystycznie różnice w wynikach bodypletyzmoграфии, dotyczące wartości bezwzględnych TLC i RV oraz Rtot [%] i Rtot [kPa*s/L], zarówno przed, jak i po leku (tabela 16).

Tabela 16 – Porównanie parametrów bodypletyzmograficznych (przed i po podaniu salbutamolu) wg płci.

	Kobiety (n=36)		Mężczyźni (n=52)		
Zmienna	Średnia	SD	Średnia	SD	p
TLC [%] przed	123,17	22,22	118,60	19,58	NS
TLC [L] przed	5,67	1,15	7,80	1,54	<0,000001
TLC [%] po	123,1168	23,60962	117,2942	20,58103	NS
RV [%] przed	197,31	62,99	205,11	65,46	NS
RV [L] przed	3,81	1,27	5,09	1,81	0,000376
RV%TLC przed	65,8058	10,92859	65,4815	12,23112	NS
DL _{CO} [%]	46,20	24,23	48,50	28,23	NS
	Mediana	IQR	Mediana	IQR	p
R tot [%] przed	240,10	198,40-330,90	169,90	110,90-299,10	0,007170
R tot [kPa*s/L] przed	0,71	0,60-0,99	0,51	0,33-0,89	0,007260
R tot [%] po	235,18	147,70-266,80	132,70	97,60-195,50	0,003718
R tot [kPa*s/L] po	0,71	0,44-0,79	0,40	0,29-0,70	0,005861

TLC [L] po	5,59	5,09-6,05	7,82	6,45-8,62	<0,000001
RV [%] po	178,70	148,80-215,30	179,80	406,00-243,00	NS
RV [L] po	3,67	2,95-4,25	4,67	10,76-6,21	0,000782
RV%TLC po	65,35	57,78-72,00	65,13	124,70-72,77	NS

DL_{CO} – zdolności dyfuzji tlenu węgla w płucach; K – kobiety; M – mężczyźni; NS – bez istotności statystycznej; Po – pomiar po podaniu salbutamolu; Przed – pomiar przed podaniem salbutamolu; IQR – przedział międzykwartylowy; R tot – opór całkowity; RV – objętość zalegająca; RV%TLC – iloraz objętości zalegającej i całkowitej objętości wyrażony w %; SD – odchylenie standardowe; TLC – całkowita pojemność płuc; [%] - % w.n.; [L] – litr.

4.2.4. Parametry kliniczne

Porównanie płci pod względem wyników skal CAT, mMRC, BODE nie wykazało statystycznie istotnych różnic między nimi. Wyniki w całej grupie przedstawia tabela 17.

Tabela 17 – Wyniki zastosowanych skal oceny w grupie badanej.

Zmienna, n=88	Średnia	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
CAT	21,79	5,58	22,00	8,00	40,00
mMRC	2,00	1,00	2,00	0	4,00
BODE	3,74	2,58	3,00	0	10,00

SD – odchylenie standardowe; CAT – skala oceny objawów POChP (*ang. COPD Assessment Test*); mMRC – skala oceny duszności (*ang. modified Medical Research Council*); BODE – skala prognostyczna (*ang. Body-mass index, airways Obstruction, Dyspnea, and Exercise*)

4.2.5. Test 6- minutowego chodu (6MWT)

Dystans pokonany w 6MWT wyniósł średnio 268,6 metrów. W podziale wg płci, średni wynik u mężczyzn był lepszy (294,9m) niż u kobiet (227,7m). Różnica ta była istotna statystycznie (p=0,047).

4.3. Porównanie wyników IOS z innymi badaniami czynnościowymi oraz parametrami klinicznymi

4.3.1. Porównanie oscylometrii impulsowej ze spirometrią

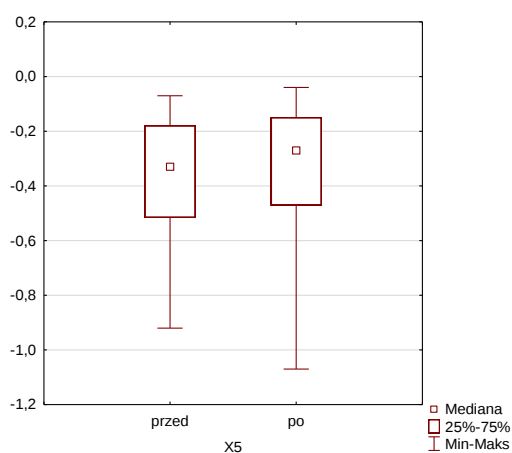
Analizie statystycznej poddano zmienność parametrów IOS przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela w całej grupie, niezależnie od wyniku spirometrycznej próby rozkurczowej. Parametry IOS, dla których różnica przed i po podaniu salbutamolu była istotna zamieszczono w tabeli 18.

Tabela 18 – Wyniki IOS w badanej grupie, dla których stwierdzono istotną statystycznie różnicę przed i po podaniu salbutamolu.

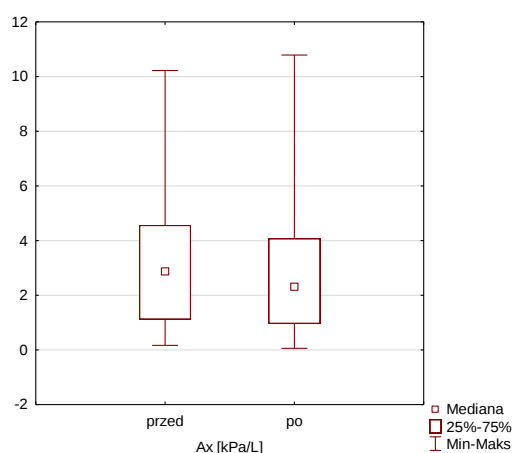
Zmienna, n=88	Przed		Po		P
	Mediana	IQR	Mediana	IQR	
R5	0,57	0,44-0,78	0,60	0,42-0,72	0,031587
X5	-0,33	-0,51-(-0,18)	-0,27	-0,47-(-0,15)	0,005425
Ax	2,87	1,12-4,57	2,32	0,96-4,08	0,005232
R5-R20	0,23	0,11-0,33	0,20	0,09-0,30	0,025461

Ax – obszar reaktancji [kPa/L]; IQR – przedział międzykwartylowy; Po - pomiar po podaniu salbutamolu; Przed – pomiar przed podaniem salbutamolu; R5-R20 – różnica między R5 i R20 [kPa/L/s]; R5 – rezystancja dla 5Hz [kPa/L/s]; R20 – rezystancja dla 20Hz [kPa/L/s]; X5 – reaktancja dla 5Hz [kPa/L/s].

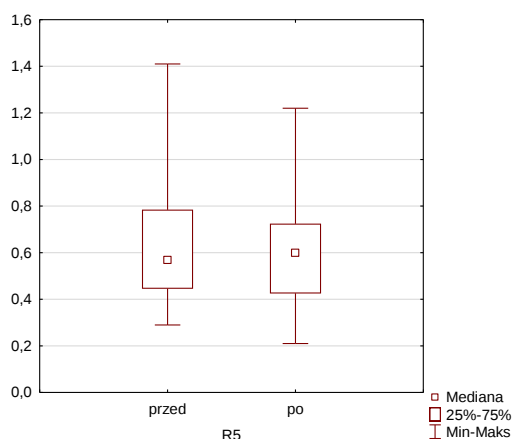
Uzyskane wyniki w formie graficznej przedstawiają ryciny 7-10.



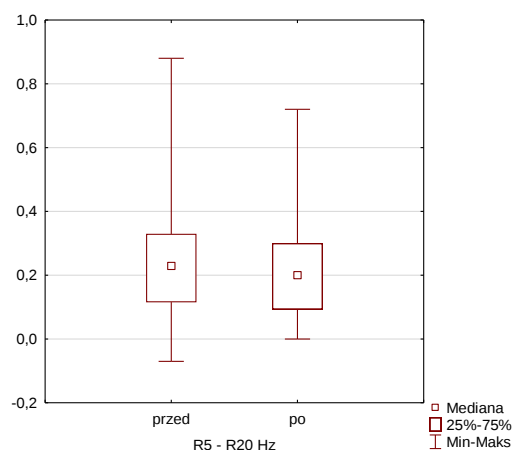
Rycina 7 – Zmienność X5 przed i po podaniu salbutamolu w badanej populacji.



Rycina 8 – Zmienność Ax przed i po podaniu salbutamolu w badanej populacji.



Rycina 9 – Zmienność R5 przed i po podaniu salbutamolu w badanej populacji.



Rycina 10 – Zmienność R5-R20 przed i po podaniu salbutamolu w badanej populacji.

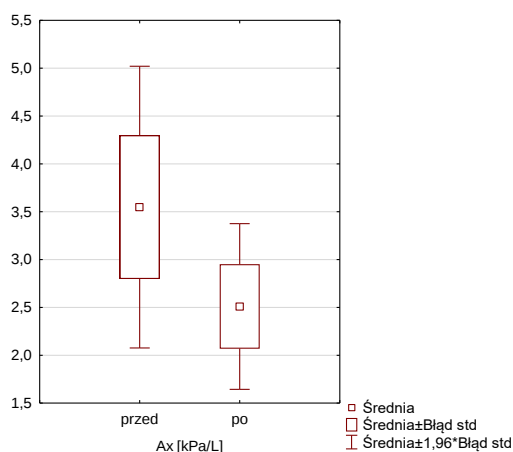
Tabela 19 – Wyniki IOS w grupie dodatniej, dla których stwierdzono istotną statystycznie różnicę przed i po podaniu salbutamolu.

Zmienna, n=11	Średnia	SD	Różnica średnich (delta)	SD delt	p
R5 %w.n. przed	182,30	64,99			
R5 %w.n. po	157,99	39,88	-24,31%w.n.	35,74	0,047659
Ax przed	3,55	2,49			
Ax po	2,51	1,46	-1,04 (↓ 29,30%w.w.)	1,51	0,045435
	Mediana	IQR	Różnica median (delta)		p
R5 przed	0,63	0,43-0,76			
R5 po	0,60	0,41-0,65	-0,03 (↓ 4,76%w.w.)		0,014484
R5-R20 przed	0,26	0,18-0,36			
R5-R20 po	0,21	0,15-0,30	-0,05 (↓ 19,23%w.w.)		0,007646

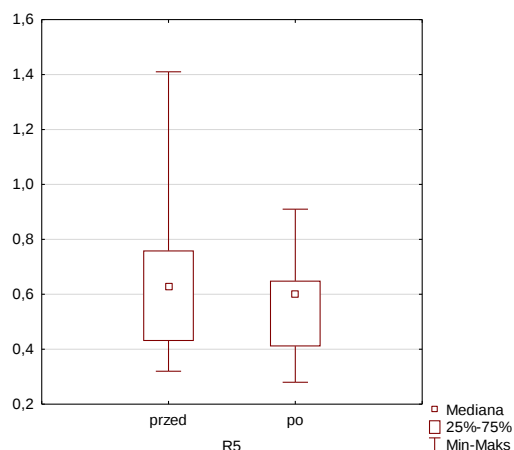
Ax – obszar reaktancji [kPa/L]; Fres – częstotliwość rezonansowa [Hz]; Grupa dodatnia – dodatnia spirometryczna próba rozkurczowa; IQR – przedział międzykwartyłowy; Po - pomiar po podaniu salbutamolu; Przed – pomiar przed podaniem salbutamolu; R5-R20 – różnica między R5 i R20 [kPa/L/s]; R5 – rezystancja dla 5Hz [kPa/L/s]; R20 – rezystancja dla 20Hz [kPa/L/s]; Różnica - dotyczy parametrów przed i po leku rozszerzającym oskrzela; SD – odchylenie standardowe; %w.n. – % wartości; %w.w. – % wartości wyjściowej.

W całej badanej populacji 11 osób (12,5%) spełniło kryteria dodatniej spirometrycznej próby rozkurczowej. Na tej podstawie dokonano oceny zmienności poszczególnych parametrów IOS przed i po podaniu salbutamolu w grupach z dodatnią (grupa dodatnia) n=11 i ujemną (grupa ujemna) n=77 spirometryczną próbą rozkurczową.

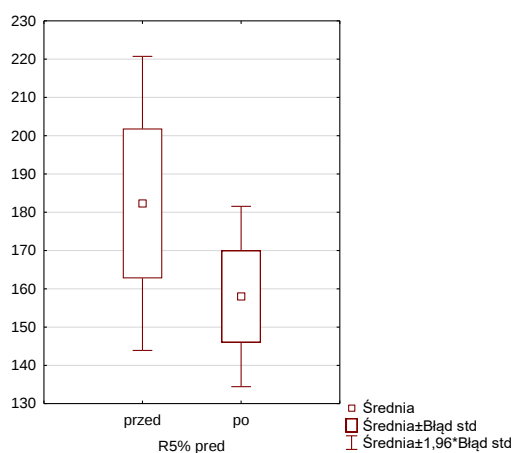
W grupie dodatniej, istotnie różniły się między sobą wartości R5%w.n., R5, R5-R20, Ax. Stwierdzono ich spadek pod wpływem salbutamolu, który dla R5%w.n. wyniósł średnio 24,31%. Parametry IOS w grupie dodatniej istotnie różniące się po podaniu leku przedstawiono szczegółowo w tabeli 19. Graficzne przedstawienie danych z tabeli 19 dla R5, R5%w.n., R5-R20, Ax zaprezentowano na rycinach 11-14.



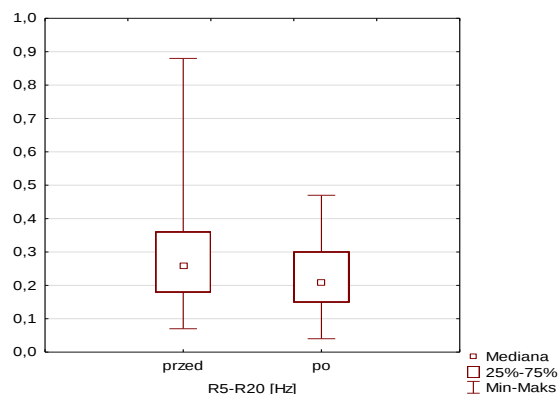
Rycina 11 – Porównanie Ax przed i po podaniu salbutamolu w grupie dodatniej.



Rycina 12 – Porównanie R5 przed i po podaniu salbutamolu w grupie dodatniej.



Rycina 13 – R5%w.n. przed i po podaniu salbutamolu w grupie dodatniej.



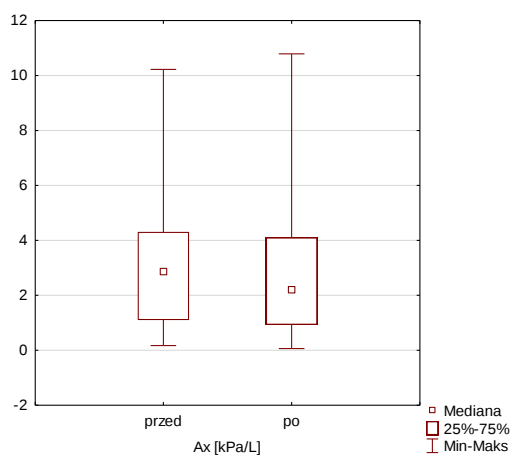
Rycina 14 – Zmienność R5-R20 przed i po podaniu salbutamolu w grupie dodatniej.

W grupie ujemnej istotne statystycznie różnice przed i po leku zanotowano dla Ax i X5. Różnice median wyniosły 0,66 kPa/L dla Ax, co oznacza spadek pod wpływem salbutamolu oraz 0,06 kPa/L/s dla X5, czyli wzrost o tą wartość. Szczegółowe wyniki pomiarów tych dwóch parametrów przedstawiono w tabeli 20, graficzne przedstawienie tych danych znajduje się na rycinach 15 i 16.

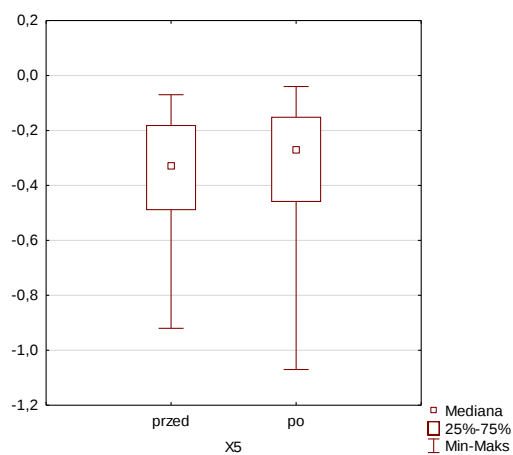
Tabela 20 - Wyniki IOS w grupy ujemnej, dla których stwierdzono istotną statystycznie różnicę przed i po podaniu salbutamolu.

Zmienna, n=77	Mediana	IQR	Różnica median (delta)	P
Ax przed	2,86	1,10-4,31		
Ax po	2,20	0,93-4,10	-0,66 (↓ 23,08%w.w.)	0,030793
X5 przed	-0,33	-0,49-(-0,18)		
X5 po	-0,27	-0,46-(-0,15)	0,06 (↑ 18,18%w.w.)	0,017413

Ax – obszar reaktancji; IQR – przedział międzykwartylowy; Po – pomiar po podaniu salbutamolu; Przed – pomiar przed podaniem salbutamolu; Grupa ujemna – ujemna spirometryczna próba rozkurczowa; Różnica – dotyczy średnich parametrów przed i po; SD – odchylenie standardowe; X5 – reaktancja dla 5Hz [kPa/L/s]; %w.w. – % wartości wyjściowej.

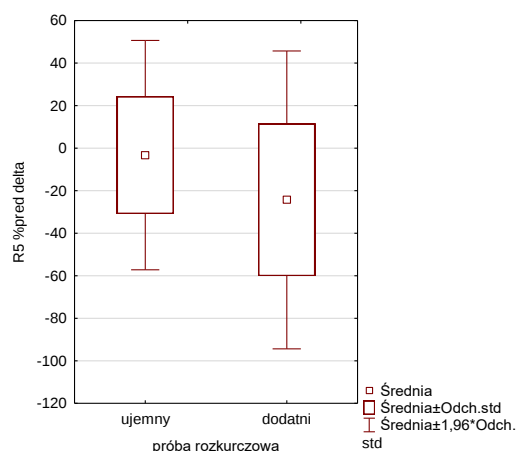


Rycina 15 – Porównanie Ax przed i po podaniu salbutamolu w grupie ujemnej.

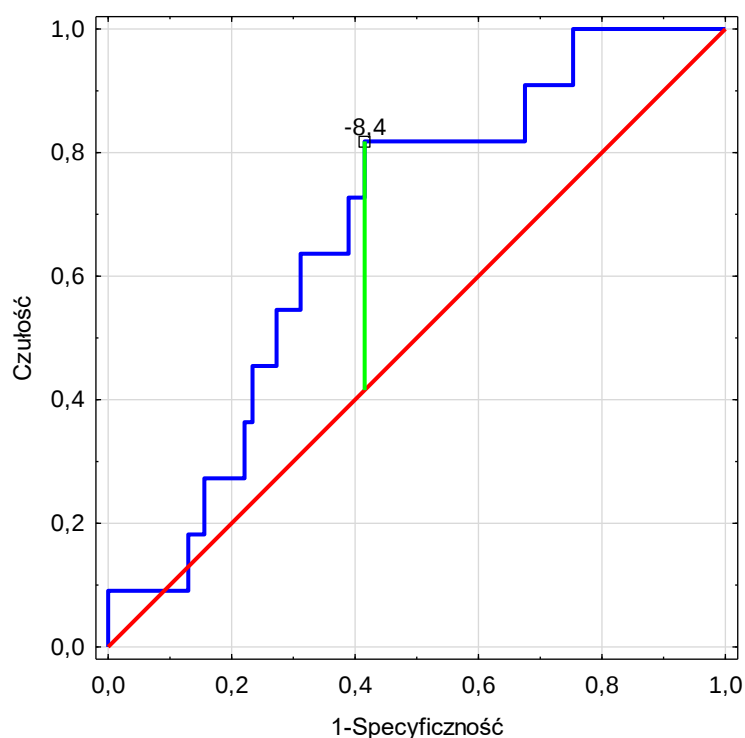


Rycina 16 – Porównanie X5 przed i po podaniu salbutamolu w grupie ujemnej.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wyników IOS między grupami dodatnią i ujemną. Natomiast wśród delt mierzonych parametrów (różnica pomiędzy pomiarami po i przed podaniem salbutamolu), dwie różniły się między tymi grupami. Były to: różnica procentów wartości należnej dla R5 (delta R5%w.n., $p=0,024833$) oraz różnica parametrów R5-R20 (delta R5-R20, $p=0,050391$), która jak widać znajdowała się na granicy istotności statystycznej. Porównanie delta R5%w.n. w obu podgrupach przedstawiono na rycinie 17. Średnie wartości wyniosły -3,26%w.n. w grupie ujemnej i -24,31%w.n. w grupie dodatniej. Natomiast dla delta R5-R20 wyniosły odpowiednio -0,01 i -0,08. Dla tych parametrów wykonano analizę ROC. Dla delta R5%w.n. pole pod krzywą (AUC) wyniosł 0,667 ($p=0,0187$). Wartość punktu odcięcia określono na -8,4%w.n. Oznacza to uznanie próby rozkurczowej za dodatnią przy spadku R5%w.n. o co najmniej 8,4%w.n. Dla tej wartości czułość i swoistość wyniosły odpowiednio: 81,8% i 58,4%. Dla delta R5-R20 pole pod krzywą (AUC) wyniosło 0,684 ($p=0,0065$). Za punkt odcięcia przyjęto wartość 0,03kPa/L/s. Oznacza to uznanie próby rozkurczowej za dodatnią przy spadku R5-R20 o co najmniej 0,03kPa/L/s. Dla tej wartości czułość i swoistość wyniosły odpowiednio: 81,8% i 58,4%. (Tabela 21 i 22 oraz ryciny 17-19).



Rycina 17 – Porównanie delt R5%w.n. między grupami pacjentów dodatnich i ujemnych.

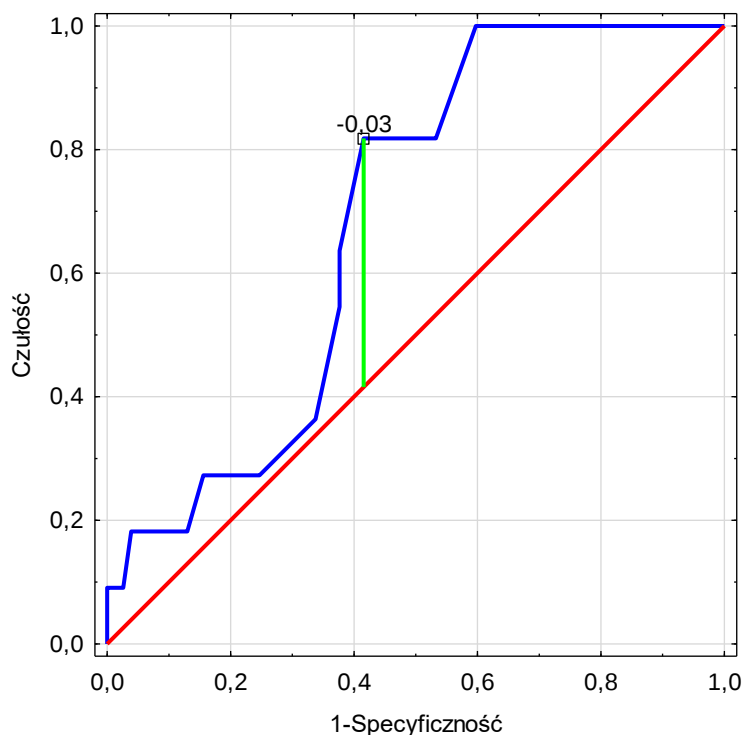


Rycina 18 – Analiza ROC dla różnicy pomiędzy procentami wartości należnych dla R5 przed i po podaniu salbutamolu (delta R5%w.n.) w celu rozróżnienia grupy dodatniej i ujemnej w odniesieniu do spirometrycznej próby rozkurczowej.

Tabela 21 – Analiza ROC dla delta R5%w.n.

delta R5 %w.n.				
AUC	SE	AUC dolny 95%	AUC górny 95%	P
0,677	0,075	0,529	0,824	0,0187

AUC – obszar pod krzywą, (*ang. area under the curve*); R5%pred. Delta – różnica pomiędzy wartościami należnymi dla pomiarów rezystancji przy częstotliwości 5Hz (R5%w.n.) przed i po podaniu salbutamolu, SE – błąd standardowy (*ang. standard error*).



Rycina 19 – Analiza ROC dla różnicy pomiędzy R5-R20 przed i po podaniu salbutamolu (delta R5-R20) w celu rozróżnienia grupy dodatniej i ujemnej w odniesieniu do spirometrycznej próby rozkurczowej.

Tabela 22 – Analiza ROC dla delta R5%w.n.

delta R5-R20				
AUC	SE	AUC dolny 95%	AUC górny 95%	p
0,684	0,067	0,551	0,816	0,0065

AUC – obszar pod krzywą, (*ang. area under the curve*); R5-R20 delta – różnica pomiędzy wartościami dla pomiarów rezystancji przy częstotliwościach 5Hz i 20Hz (R5 i R20) przed i po podaniu salbutamolu [kPa/L/s]; SE – błąd standardowy (*ang. standard error*).

Zbadano również różnice pomiędzy badaną grupą mężczyzn i kobiet w zakresie wartości parametrów IOS. Zarówno przed jak i po leku wyniki IOS wykazywały istotną statystycznie różnicę. Różnicy tej nie wykazano dla delt (tabele 23-24 oraz ryciny 20-33).

Tabela 23 – Porównanie parametrów IOS wg płci, przed podaniem salbutamolu.

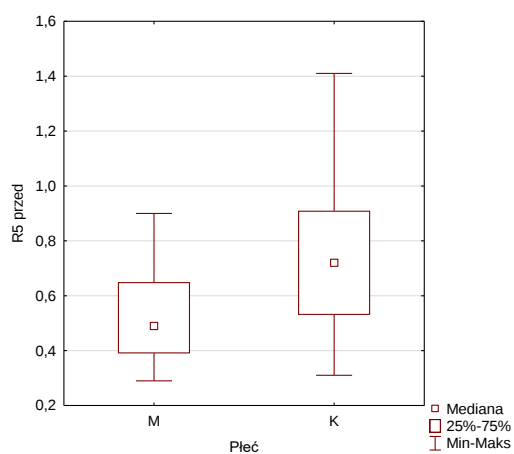
	Przed lekiem				
	Mężczyźni (n=52)		Kobiety (n=36)		p
Zmienna	Mediana	IQR	Mediana	IQR	
R5	0,49	0,39-0,65	0,72	0,53-0,91	0,000209
R20	0,31	0,25-0,39	0,42	0,35-0,47	0,000059
X5	-0,25	-0,46-(-0,15)	-0,37	-0,56-(-0,23)	0,023984
X5%w.n.	1063,60	625,57-1572,80	383,20	213,80-540,10	<0,000001
Ax	2,58	0,92-3,68	3,44	1,90-6,16	0,019513
Zmienna	Średnia	SD	Średnia	SD	p
R5-R20	0,20	0,12	0,30	0,19	0,009116
Fres	21,78	6,51	25,23	6,94	0,020435

Ax – obszar reaktancji [kPa/L]; Fres – częstotliwość rezonansowa [Hz]; IQR – przedział międzykwartylowy; Po leku – pomiar po podaniu salbutamolu; Przed lekiem – pomiar przed podaniem salbutamolu; R5-R20 – różnica między R5 i R20 [kPa/L/s]; R5 – rezystancja dla 5Hz [kPa/L/s]; X5 – reaktancja dla 5Hz [kPa/L/s]; R20 – rezystancja dla 20Hz [kPa/L/s]; %w.n. – % wartości.

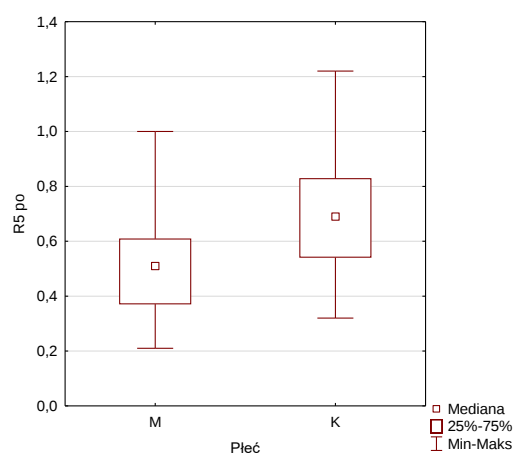
Tabela 24 – Porównanie parametrów IOS wg płci, po podaniu salbutamolu.

	Po leku				
	Mężczyźni (n=52)		Kobiety (n=36)		P
Zmienna	Mediana	IQR	Mediana	IQR	
R5	0,51	0,37-0,61	0,69	0,54-0,21	0,000073
R20	0,31	0,27-0,38	0,40	0,35-0,46	0,000121
X5	-0,19	-0,40-(-0,12)	-0,35	-0,49-(-0,25)	0,012766
X5%w.n.	980,00	563,90-1540,20	339,14	235,10-511,70	<0,000001
Ax	2,20	0,65-3,37	3,39	1,60-4,43	0,004163
Zmienna	Średnia	SD	Średnia	SD	P
R5-R20	0,18	0,12	0,28	0,1623	0,002140
Fres	21,14	6,19	24,38	6,4997	0,019913

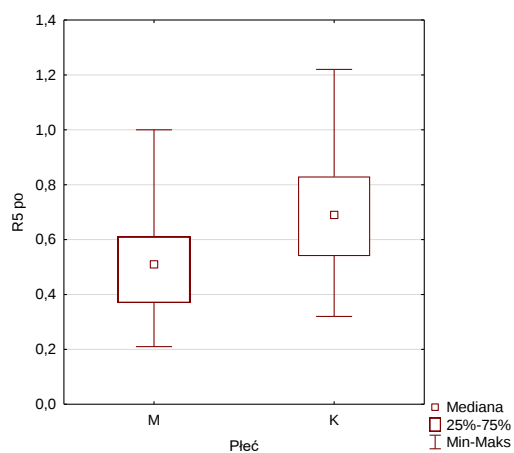
Ax – obszar reaktancji [kPa/L]; Fres – częstotliwość rezonansowa [Hz]; IQR – przedział międzykwartylowy; Po leku – pomiar po podaniu salbutamolu; Przed lekiem – pomiar przed podaniem salbutamolu; R5-R20 – różnica między R5 i R20 [kPa/L/s]; R5 – rezystancja dla 5Hz [kPa/L/s]; X5 – reaktancja dla 5Hz [kPa/L/s]; R20 – rezystancja dla 20Hz [kPa/L/s]; %w.n. – % wartości.



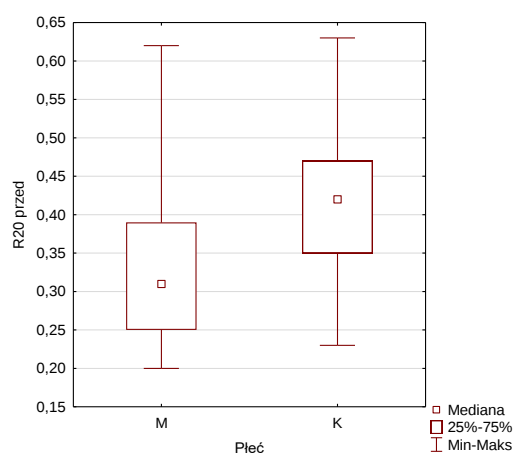
Rycina 20 – Wyniki R5 przed podaniem salbutamolu w zależności od płci.



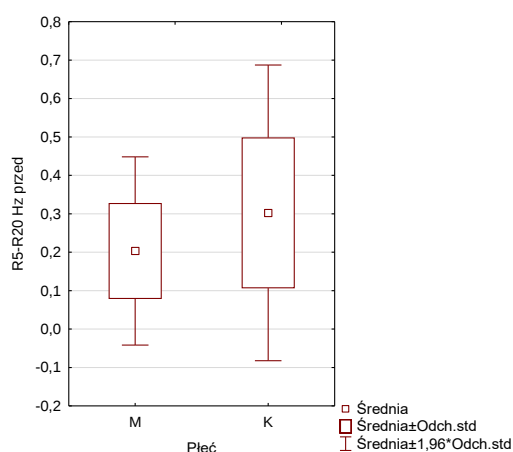
Rycina 22 – Wyniki R20 po podaniu salbutamolu w zależności od płci.



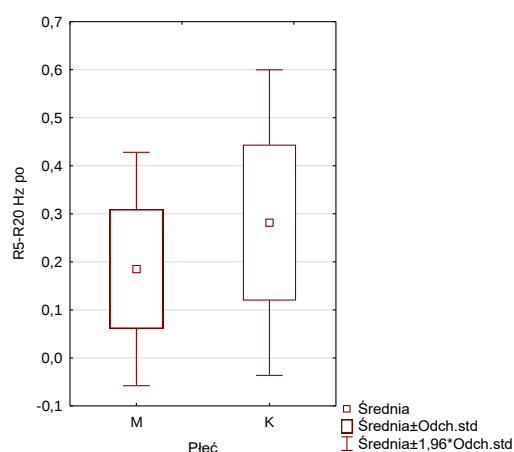
Rycina 21 – Wyniki R5 po podaniu salbutamolu w zależności od płci.



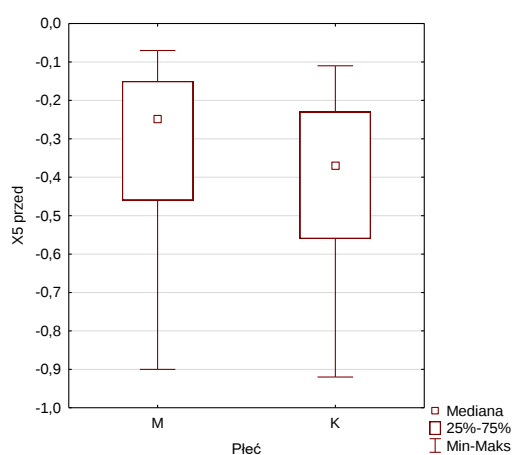
Rycina 23 – Wyniki R20 przed podaniem salbutamolu w zależności od płci.



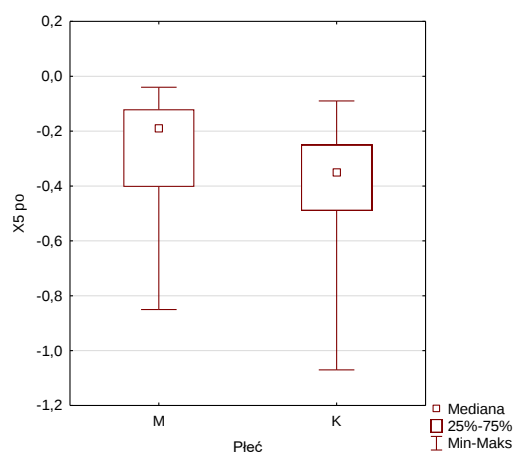
Rycina 24 – Wyniki R5-R20 przed podaniem salbutamolu w zależności od płci.



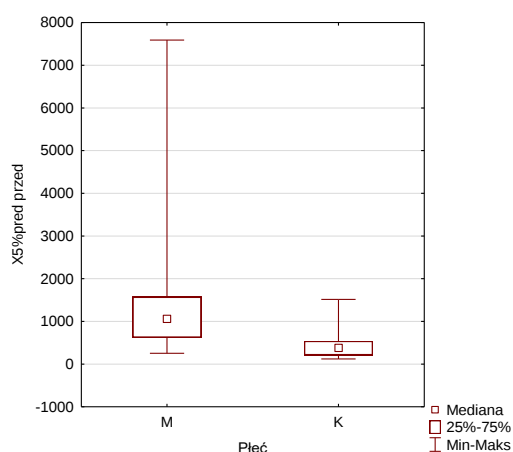
Rycina 27 – Wyniki R5-R20 po podaniu salbutamolu w zależności od płci.



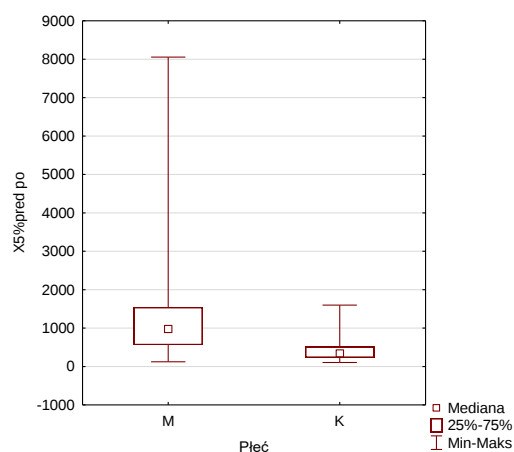
Rycina 25 – Wyniki X5 przed podaniem salbutamolu w zależności od płci.



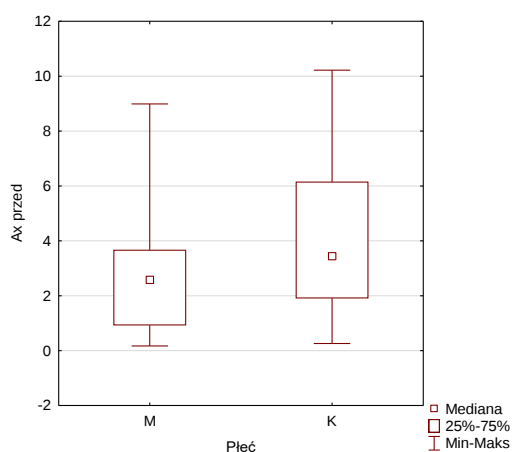
Rycina 28 – Wyniki X5 po podaniu salbutamolu w zależności od płci.



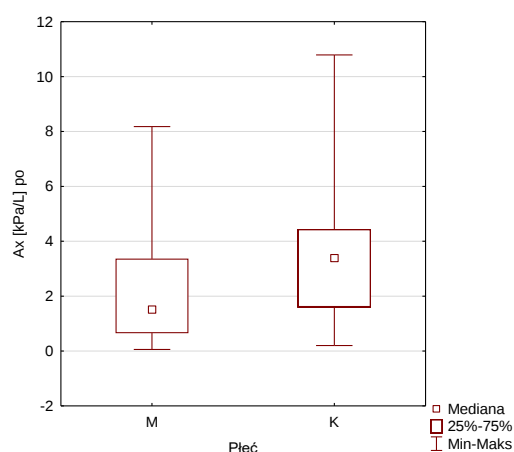
Rycina 26 – Wyniki X5%w.n. przed podaniem salbutamolu w zależności od płci.



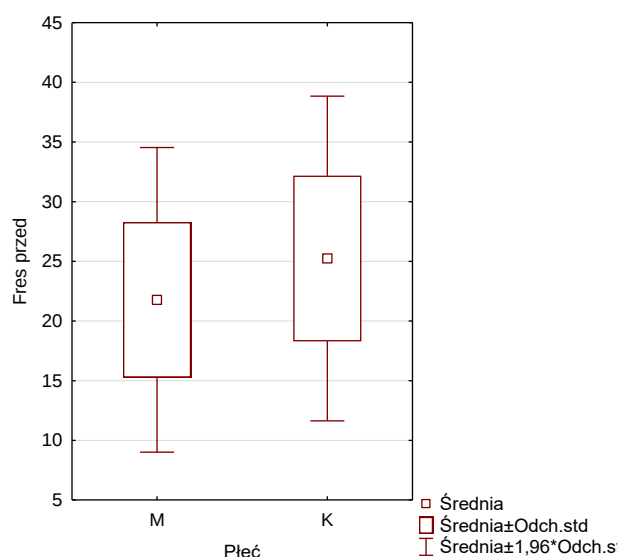
Rycina 29 – Wyniki X5%w.n. po podaniu salbutamolu w zależności od płci.



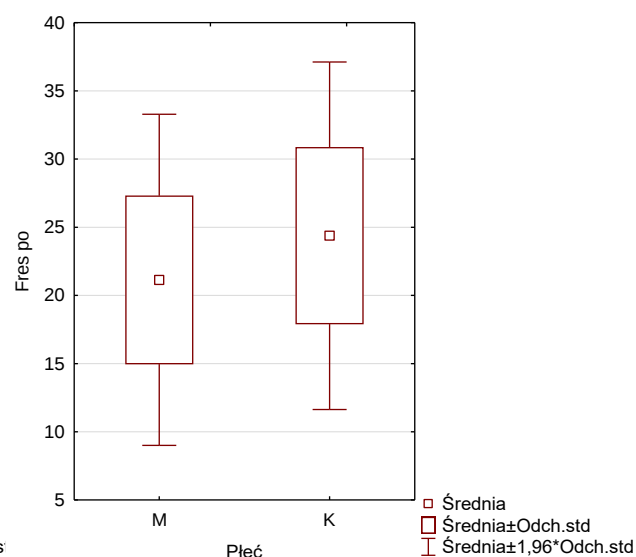
Rycina 30 – Wyniki Ax przed podaniem salbutamolu w zależności od płci.



Rycina 31 – Wyniki Ax po podaniu salbutamolu w zależności od płci.



Rycina 32 – Wyniki Fres przed podaniem salbutamolu w zależności od płci.



Rycina 33 – Wyniki Fres po podaniu salbutamolu w zależności od płci.

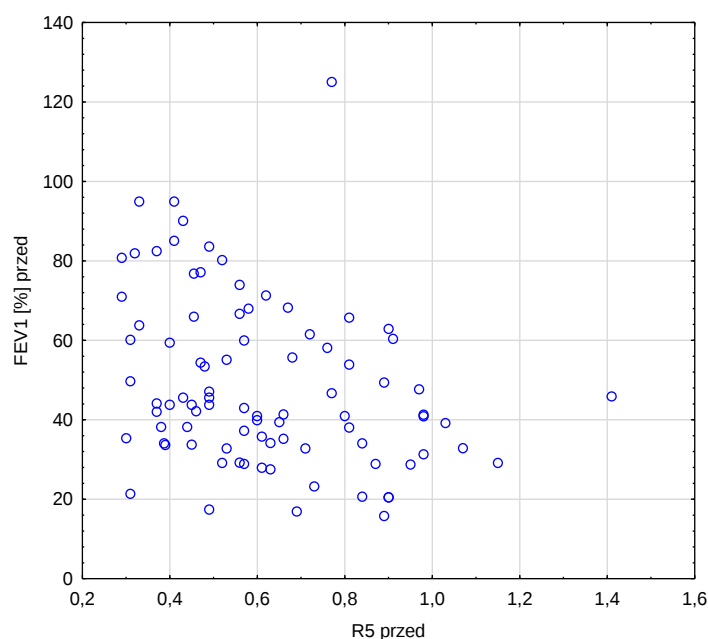
Korelacje wybranych parametrów IOS z wynikami spirometrii przed i po leku przedstawiają tabele 25-31 oraz ryciny 34-47. Umiarkowanego stopnia korelacje dla wyników przed i po leku stwierdzono pomiędzy R5 a FEV1[L], FVC[L], VC[L], a także pomiędzy R5%w.n. a FEV1, FVC, VC, ale w tym przypadku oprócz wartości bezwzględnych, dotyczyły także % wartości należnej tych parametrów. Dla X5%w.n. umiarkowanego stopnia korelacje wykazano tylko z niektórymi wartościami

spirometrycznymi. Były to FEV1 [%], FVC [%], VC [%], przed i po podaniu salbutamolu. Ax był parametrem, który w wysokim stopniu korelował z wynikami parametrów objętościowych w spirometrii, natomiast w umiarkowanym stopniu z pomiarami wyrażonymi w %w.n. Dla R5-R20 oraz Fres najsilniejszy stopień korelacji wykazano dla FEV1[L], pozostałe parametry spirometryczne korelowały z R5-R20 w stopniu umiarkowanym. Dla R20 istotna korelacja ze spirometrią zachodziła jedynie w zakresie wartości bezwzględnych VC ($p=0,000594$). Nie stwierdzono natomiast istotnych korelacji pomiędzy różnicami parametrów IOS przed i po leku (delty) a wynikami uzyskanymi w spirometrii.

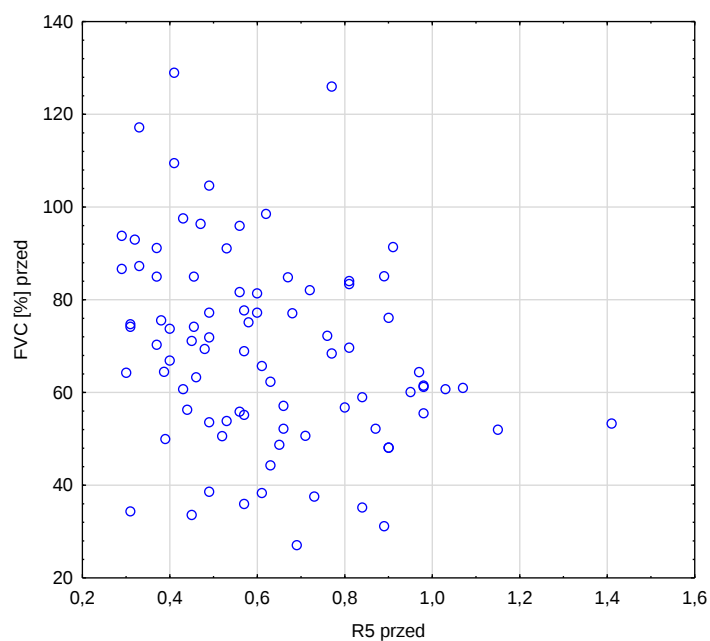
Tabela 25 – Istotne korelacje R5 (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami spirometrycznymi.

Para zmiennych, n=88	Przed lekiem		Po leku	
	R	p	R	p
R5 & FEV1 [%]	-0,347571	0,000907	-0,312428	0,003042
R5 & FEV 1 [L]	-0,565475	<0,000001	-0,563754	<0,000001
R5 & FVC [%]	-0,328032	0,002047	-0,287699	0,007231
R5 & FVC [L]	-0,577248	<0,000001	-0,580043	<0,000001
R5 & VC [%]	-0,363231	0,000505	-0,259465	0,014640
R5 & VC[L]	-0,578557	<0,000001	-0,546657	<0,000001

FEV1 – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; FVC – natężona pojemność życiowa; R5 – rezystancja przy częstotliwości 5Hz [kPa/L/s]; VC – pojemność życiowa; [L] – litr; [%] – % w.n.



Rycina 34 – Korelacja FEV1%w.n. z R5 przed podaniem salbutamolu.

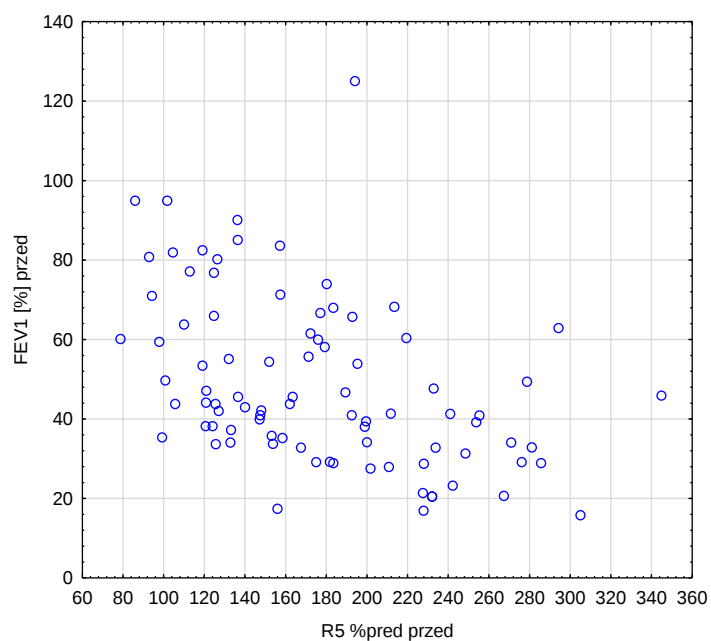


Rycina 35 – Korelacja FVC%w.n. z R5 przed podaniem salbutamolu.

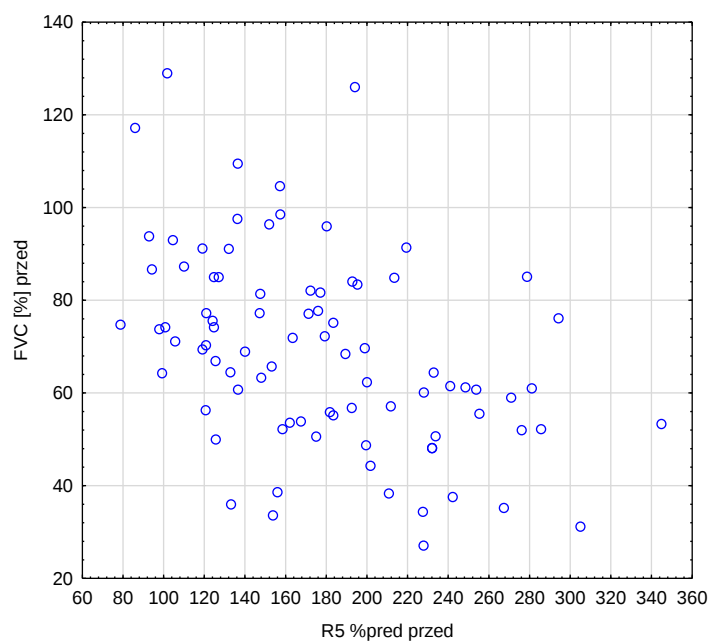
Tabela 26 – Istotne korelacje R5%w.n. (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami spirometrycznymi.

Para zmiennych, n=88	Przed lekiem		Po leku	
	R	p	R	p
R5%w.n. & FEV1 [%]	-0,487290	0,000001	-0,406826	0,000084
R5%w.n. & FEV 1 [L]	-0,554753	<0,000001	-0,485031	0,000002
R5%w.n. & FVC [%]	-0,469469	0,000005	-0,395714	0,000162
R5%w.n. & FVC [L]	-0,512051	<0,000001	-0,440077	0,000018
R5%w.n. & VC [%]	-0,507868	<0,000001	-0,414500	0,000059
R5%w.n. & VC[L]	-0,495947	0,000001	-0,396784	0,000130

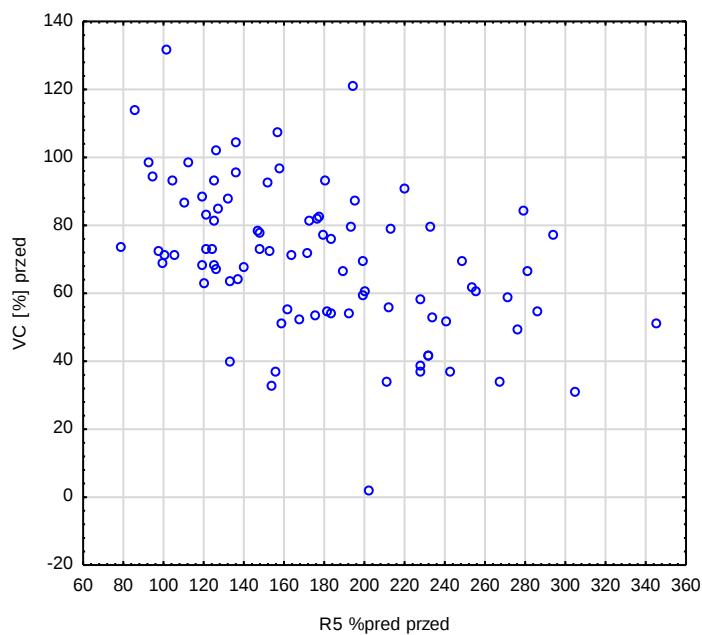
FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FVC – natężona pojemność życiowa; R5%w.n. – % wartości należnej rezystancji przy 5Hz; VC – pojemność życiowa; [L] – litr; [%] – % w.n.



Rycina 36 – Korelacja FEV1%w.n. z R5%w.n. przed podaniem salbutamolu.



Rycina 37 – Korelacja FVC%w.n. z R5%w.n. przed podaniem salbutamolu.

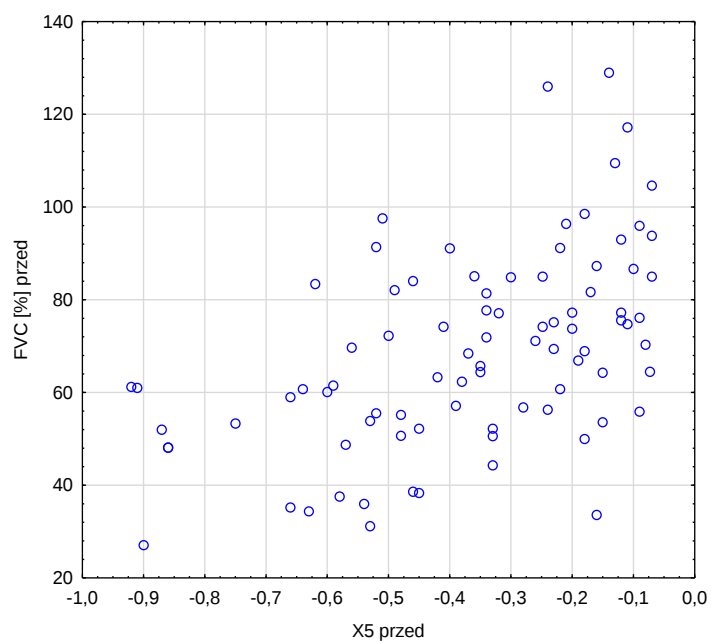


Rycina 38 – Korelacja VC% w.n. z R5%w.n. przed podaniem salbutamolu.

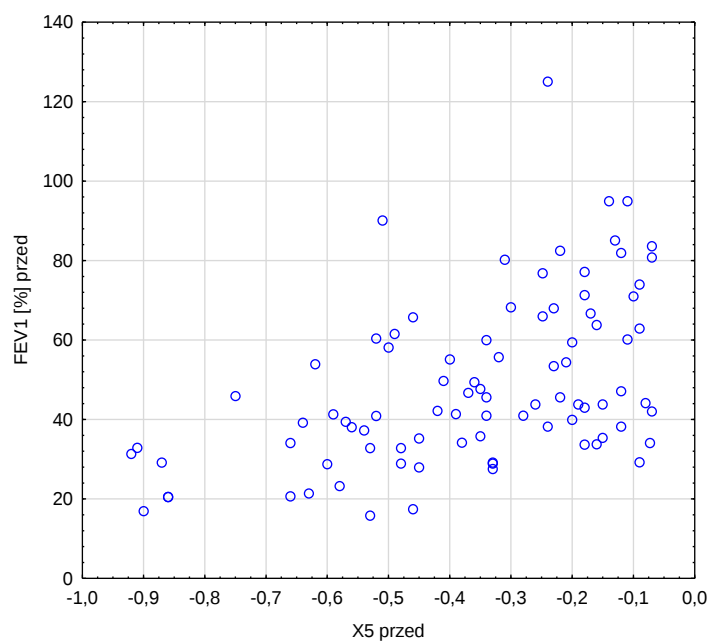
Tabela 27 – Istotne korelacje X5 (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami spirometrycznymi.

Para zmiennych, n=88	Przed lekiem		Po leku	
	R	p	R	p
X5 & FEV1 [%]	0,523854	<0,000001	0,464846	0,000005
X5 & FEV 1 [L]	0,674889	<0,000001	0,646341	<0,000001
X5 & FVC [%]	0,527984	<0,000001	0,464627	0,000007
X5 & FVC [L]	0,648692	<0,000001	0,599242	<0,000001
X5 & VC [%]	0,534024	<0,000001	0,497293	0,000001
X5 & VC[L]	0,635000	<0,000001	0,575537	<0,000001

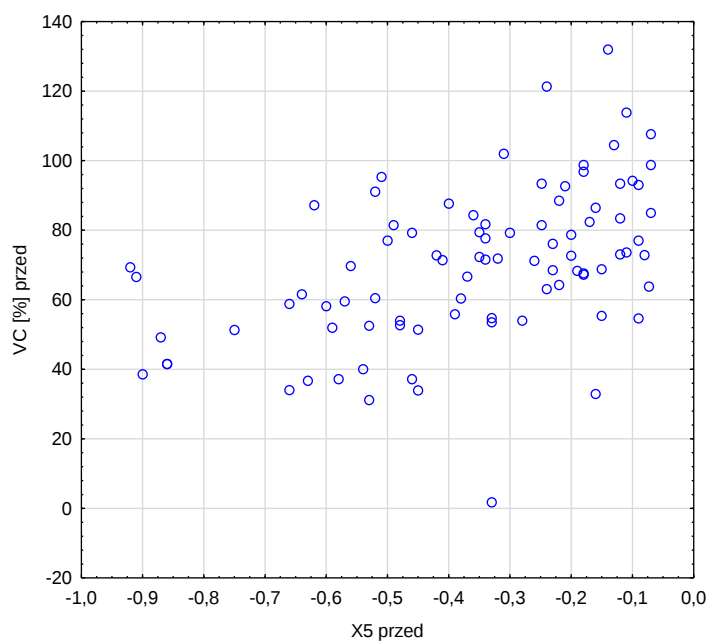
FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FVC – natężona pojemność życiowa; VC – pojemność życiowa; X5 – reaktancja przy częstotliwości 5Hz [kPa/L/s]; [L] – litr; [%] – % w.n.



Rycina 39 – Korelacja FVC% w.n. z X5 przed podaniem salbutamolu.



Rycina 40 – Korelacja FEV1%w.n. z X5 przed podaniem salbutamolu.

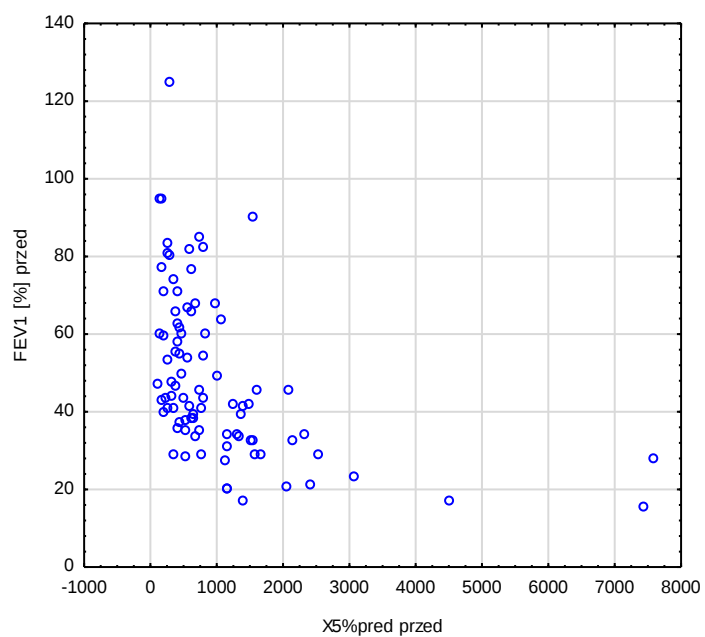


Rycina 41 – Korelacja VC%w.n. z X5 przed podaniem salbutamolu.

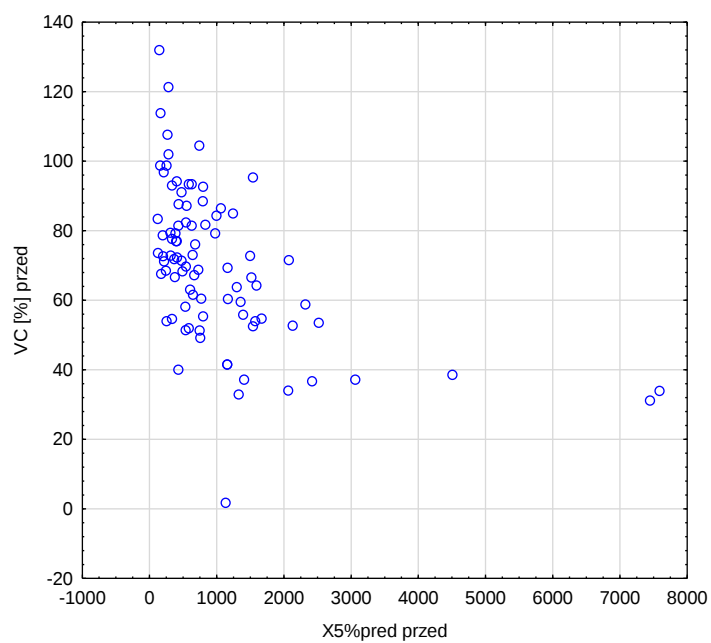
Tabela 28 – Istotne korelacje X5%w.n. (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami spirometrycznymi.

Para zmiennych, n=88	Przed lekiem		Po leku	
	R	p	R	p
X5%w.n. & FEV1 [%]	-0,581880	<0,000001	-0,469095	<0,000001
X5%w.n. & FEV 1 [L]	-0,276030	0,009237	-0,208421	NS
X5%w.n. & FVC [%]	-0,557239	<0,000001	-0,488780	0,000002
X5%w.n. & VC [%]	-0,560415	<0,000001	-0,513174	0,000000

FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FVC – natężona pojemność życiowa; NS – bez istotności statystycznej; VC – pojemność życiowa; X5%w.n. – % wartość należącej reaktancji przy 5Hz; [L] – litr; [%] – % w.n.



Rycina 42 – Korelacja FEV1%w.n. z X5%w.n. przed podaniem salbutamolu.

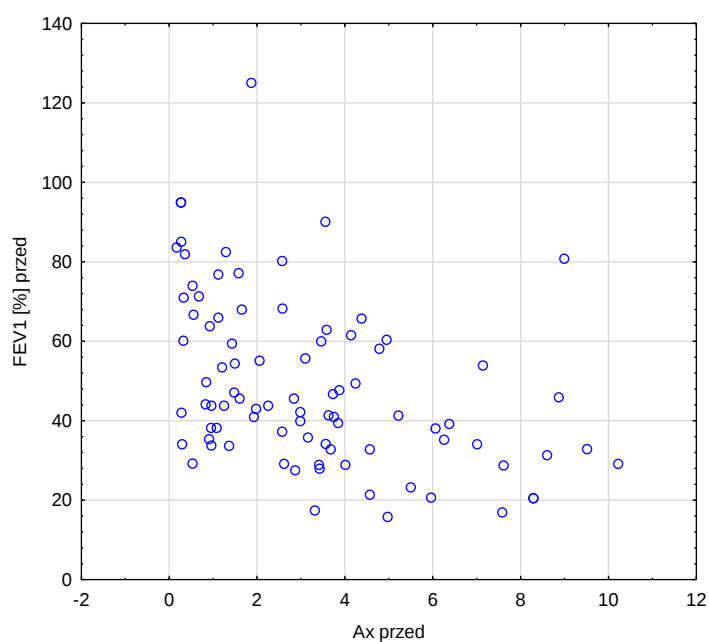


Rycina 43 – Korelacja VC%wn. z X5%w.n. przed podaniem salbutamolu.

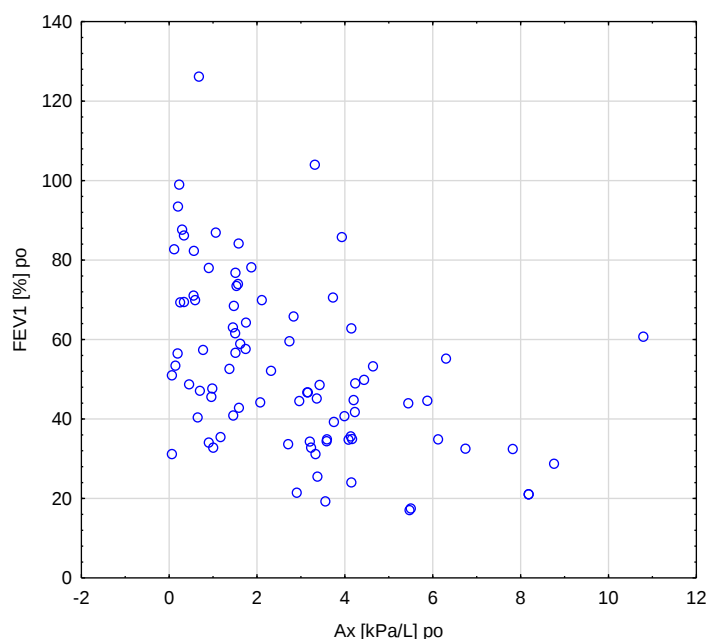
Tabela 29 – Istotne korelacje Ax (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami spirometrycznymi.

Para zmiennych, n=88	Przed lekiem		Po leku	
	R	p	R	p
Ax & FEV1 [%]	-0,480982	0,000002	-0,512811	<0,000001
Ax & FEV 1 [L]	-0,654248	<0,000001	-0,708550	<0,000001
Ax & FVC [%]	-0,448841	0,000016	-0,456179	0,000011
Ax & FVC [L]	-0,624641	<0,000001	-0,635971	<0,000001
Ax & VC [%]	-0,458069	0,000008	-0,492110	0,000001
Ax & VC[L]	-0,607526	<0,000001	-0,606496	<0,000001

Ax – obszar reaktancji [kPa/L]; FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FVC – natężona pojemność życiowa; VC – pojemność życiowa; [L] – litr; [%] – % w.n.



Rycina 44 – Korelacja FEV1%w.n. z Ax przed podaniem salbutamolu.



Rycina 45 – Korelacja FEV1%w.n. z Ax po podaniu salbutamolu.

Tabela 30 – Istotne korelacje R5-R20 (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami spirometrycznymi.

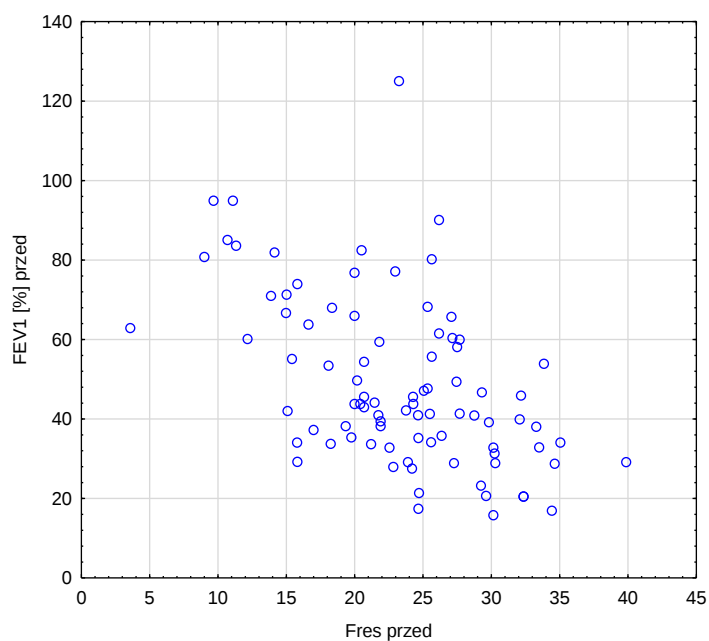
Para zmiennych, n=88	Przed lekiem		Po leku	
	R	p	R	p
R5-R20 Hz & FEV1 [%]	-0,464347	0,000005	-0,476431	0,000002
R5-R20 Hz & FEV 1 [L]	-0,610703	<0,000001	-0,640454	<0,000001
R5-R20 Hz & FVC [%]	-0,437600	0,000025	-0,428620	0,000034
R5-R20 Hz & FVC [L]	-0,581258	<0,000001	-0,577093	<0,000001
R5-R20 Hz & VC [%]	-0,448155	0,000012	-0,464626	0,000005
R5-R20 Hz & VC[L]	-0,551976	<0,000001	-0,545031	<0,000001

FEV1 – natężona objętość wydechuowa pierwszosekundowa; Fres – częstotliwość rezonansowa [Hz]; FVC – natężona pojemność życiowa; R5-R20 – różnica pomiędzy pomiarami rezystancji przy częstotliwości 5Hz i 20Hz [kPa/L/s]; VC – pojemność życiowa; [L] – litr; [%] – % w.n.

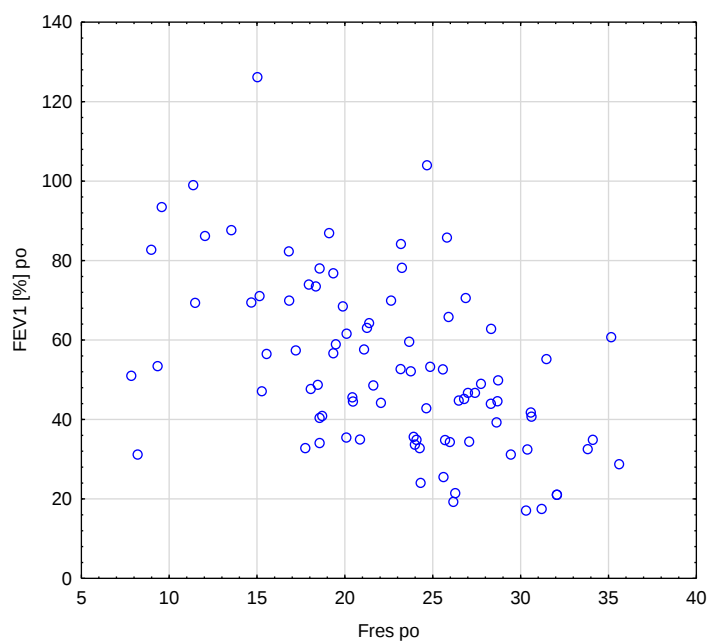
Tabela 31- Istotne korelacje Fres (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami spirometrycznymi.

Para zmiennych, n=88	Przed lekiem		Po leku	
	R	p	R	p
Fres & FEV1 [%]	-0,515572	<0,000001	-0,524701	<0,000001
Fres & FEV 1 [L]	-0,644372	<0,000001	-0,678710	<0,000001
Fres & FVC [L]	-0,569033	<0,000001	-0,549460	<0,000001
Fres & FVC [%]	-0,481399	0,000003	-0,418091	0,000062
Fres & VC[L]	-0,556397	<0,000001	-0,525051	<0,000001
Fres & VC [%]	-0,457239	0,000008	0,206421	0,000009

FEV1 – natężona objętość wydechuowa pierwszosekundowa; Fres – częstotliwość rezonansowa [Hz]; FVC – natężona pojemność życiowa; VC – pojemność życiowa; [L] – litr; [%] – % w.n.



Rycina 46 – Korelacja FEV1%w.n. z Fres przed podaniem salbutamolu.



Rycina 47 – Korelacja FEV1%w.n. z Fres po podaniu salbutamolu.

4.3.2. Porównanie IOS z bodypletyzmografią (BPG) oraz DL_{CO}

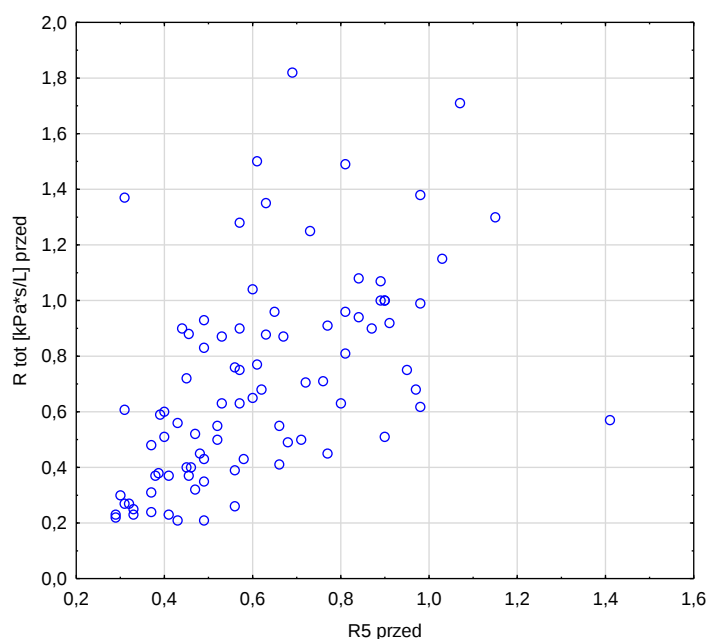
Stwierdzono istotne statystycznie korelacje pomiędzy wszystkimi ocenianymi parametrami IOS przed i po podaniu leku (R5, R5%w.n., X5, X5%w.n., R20, R5-R20, Ax, Fres) a wynikami bodypletyzmografii oraz DL_{CO}, (tabela 32-38 oraz ryciny 48-63). Dla R20 istotna korelacja z pletyzmografią zachodziła jedynie w zakresie wartości TLC ($p=0,000461$).

Tabela 32- Korelacje R5 (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami bodypletyzmozografii oraz DL_{CO} .

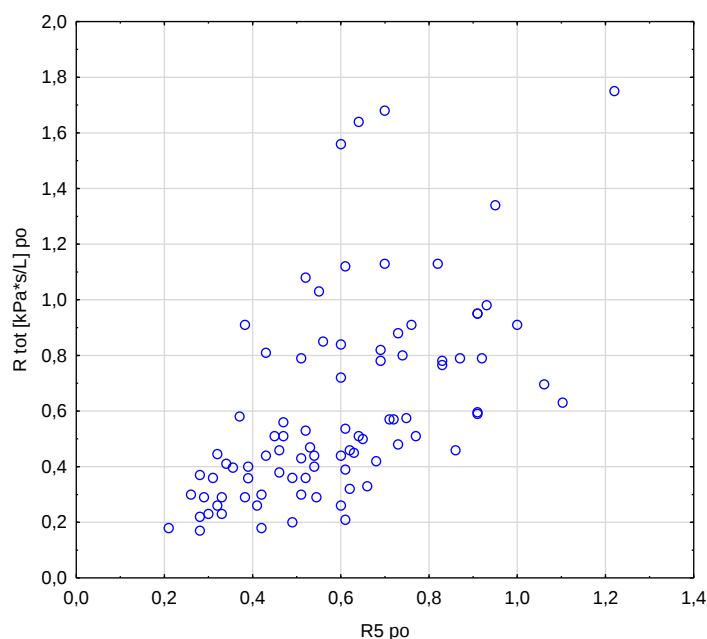
Para zmiennych, n=88	Przed lekiem		Po leku	
	R	p	R	p
R5 & R tot [%]	0,642652	<0,000001	0,629062	<0,000001
R5 & R tot [kPa*s/L]	0,643202	<0,000001	0,658254	<0,000001
R5 & TLC [%]	0,082541	NS	0,171113	NS
R5 & TLC [L]	-0,278638	0,008570	-0,219620	0,039789
R5 & RV [L]	0,015596	NS	0,069278	0,000679
R5 & RV [%]	0,198673	NS	0,234865	0,027620
R5 & RV%TLC	0,399938	0,000113	0,355405	0,000679
R5 & DL_{CO} [%]	-0,254638	0,016658	-0,243031	0,022516

DL_{CO} – pojemność dyfuzyjna tlenu w płucach; NS – bez istotności statystycznej; R5 – rezystancja dla 5Hz [kPa/L/s]; R tot – opór całkowity; RV – objętość zalegająca; RV%TLC – iloraz objętości zalegającej i całkowitej pojemności wyrażony w %; TLC – całkowita pojemność płuc; [%] – % w.n.; [L] – litr; [L] – litr;

Najlepszą (wysoką) korelację z R5 stwierdzono dla parametrów Rtot [%] i Rtot [kPa*s/L]. Pozostałe przedstawione w tabeli 31 parametry wykazywały korelacje w stopniu niskim.



Rycina 48 – Korelacja Rtot z R5 przed podaniem salbutamolu.



Rycina 49 – Korelacja Rtot z R5 po podaniu salbutamolu.

Tabela 33 – Korelacje R5%w.n. (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami bodypletyzmografii oraz DL_{CO} .

Para zmiennych, n=88	Przed lekiem		Po leku	
	R	p	R	p
R5 %w.n. & R tot [%]	0,606517	<0,000001	0,549062	<0,000001
R5 %w.n. & R tot [kPa*s/L]	0,608586	<0,000001	0,598297	<0,000001
R5 %w.n. & RV [%]	0,256812	0,015721	0,300022	0,004512
R5 %w.n. & RV [L]	0,183067	NS	0,237107	0,026130
R5 %w.n. & RV%TLC	0,454778	0,000009	0,384266	0,000219
R5 %w.n. & DL_{CO} [%]	-0,269722	0,011043	-0,260942	0,014067

DL_{CO} – pojemność dyfuzyjna tlenu węgla w płucach; NS – bez istotności statystycznej; R5%w.n. – % wartość należącej rezystancji przy 5Hz; R tot – opór całkowity; RV – objętość zalegająca; RV%TLC – iloraz objętości zalegającej i całkowitej pojemności wyrażony w %; TLC – całkowita pojemność płuc; [L] – litr; [%] – % w.n.

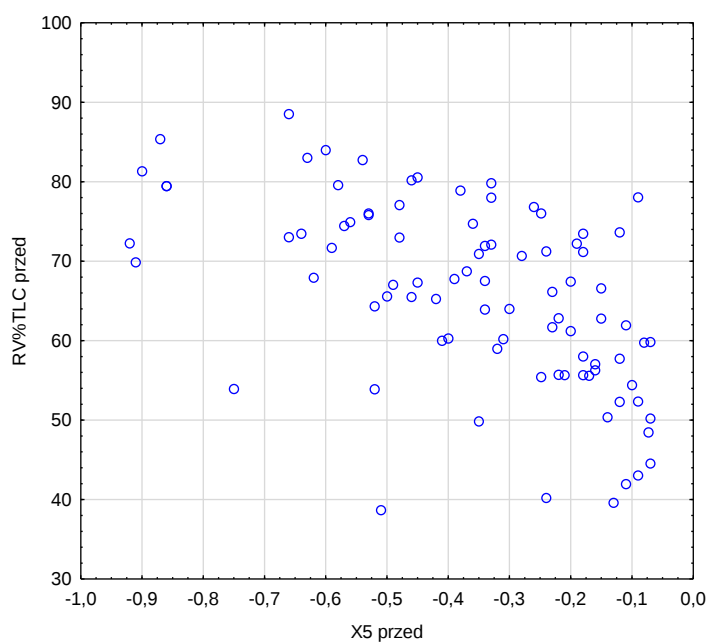
Wysoka korelacja występowała pomiędzy R5%w.n. a Rtot [%], Rtot [kPa*s/L], RV%TLC (jedynie wartość uzyskana przed lekiem). Pozostałe parametry wykazywały niską zależność.

Tabela 34 – Korelacje X5 (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami bodypletyzmoigrafii oraz DL_{CO} .

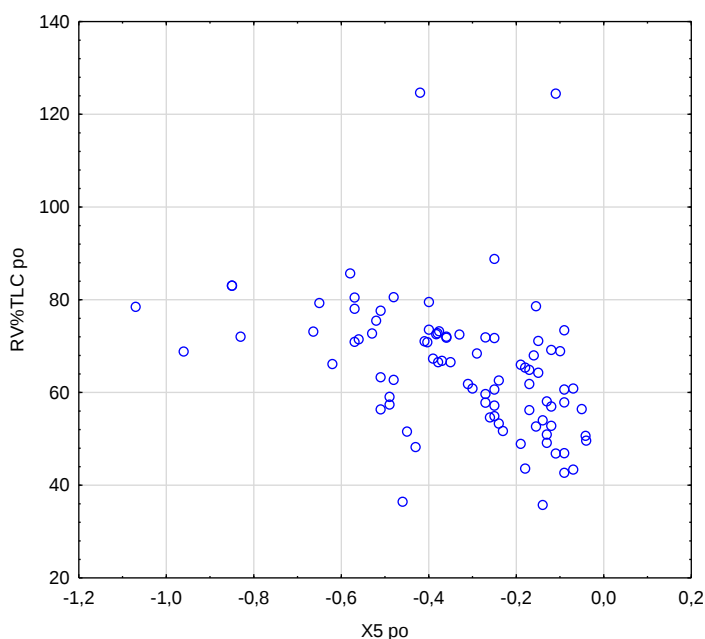
Para zmiennych n=88	Przed leku		Po leku	
	R	p	R	p
X5 & R tot [%]	-0,694950	<0,000001	-0,655910	<0,000001
X5 & R tot [kPa*s/L]	-0,692266	<0,000001	-0,718404	<0,000001
X5 & TLC [%]	-0,198963	NS	-0,230633	0,030632
X5 & RV [%]	-0,406850	0,000084	-0,373056	0,000344
X5 & RV [L]	-0,247317	0,020175	-0,263703	0,013047
X5 & RV%TLC	-0,595275	<0,000001	-0,534200	<0,000001
X5 & DL_{CO} [%]	0,410718	0,000070	0,442213	0,000016

DL_{CO} – pojemność dyfuzyjna tlenu w płucach; NS – bez istotności statystycznej; Rtot – opór całkowity; RV – objętość zalegająca; RV%TLC – iloraz objętości zalegającej i całkowitej pojemności wyrażony w %; TLC – całkowita pojemność płuc; X5 – reaktancja dla 5Hz [kPa/L/s]; [L] – litr; [%] – % w.n.

Wyniki X5 przed i po leku również korelowały w sposób istotny z parametrami BPG i DL_{CO} (tab. 33). Znaczną zależność stwierdzono dla oporu Rtot ([%] i [kPa*s/L]) i RV/TLC, a umiarkowaną dla RV [%] po leku i dla DL_{CO} .



Rycina 50 – Korelacja RV%TLC z X5 przed podaniem salbutamolu.



Rycina 51 – Korelacja RV%TLC z X5 po podaniu salbutamolu.

Tabela 35 – Korelacje X5%w.n. (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami bodypletyzmografii oraz DL_{CO}.

Para zmiennych, n=88	Przed lekiem		Po leku	
	R	p	R	p
X5%w.n. & R tot [%]	0,244791	0,021527	0,257149	0,015580
X5%w.n. & R tot [kPa*s/L]	0,244746	0,021553	0,317529	0,002574
X5%w.n. & TLC [L]	0,474737	0,000003	0,418325	0,000050
X5%w.n. & RV [%]	0,376895	0,000295	0,329127	0,001742
X5%w.n. & RV [L]	0,488737	0,000001	0,450264	0,000011
X5%w.n. & RV%TLC	0,391717	0,000161	0,326088	0,001932
X5%w.n. & DL _{CO} [%]	-0,349795	0,000836	-0,324875	0,002013

DL_{CO} – pojemność dyfuzyjna tlenu węgla w płucach; NS – bez istotności statystycznej; R_{tot} – opór całkowity; RV – objętość zalegająca; RV%TLC – iloraz objętości zalegającej i całkowitej pojemności wyrażony w %; TLC – całkowita pojemność płuc; X5%w.n. – % wartość należącej reaktancji przy 5Hz; [L] – litr; [%] – % w.n.

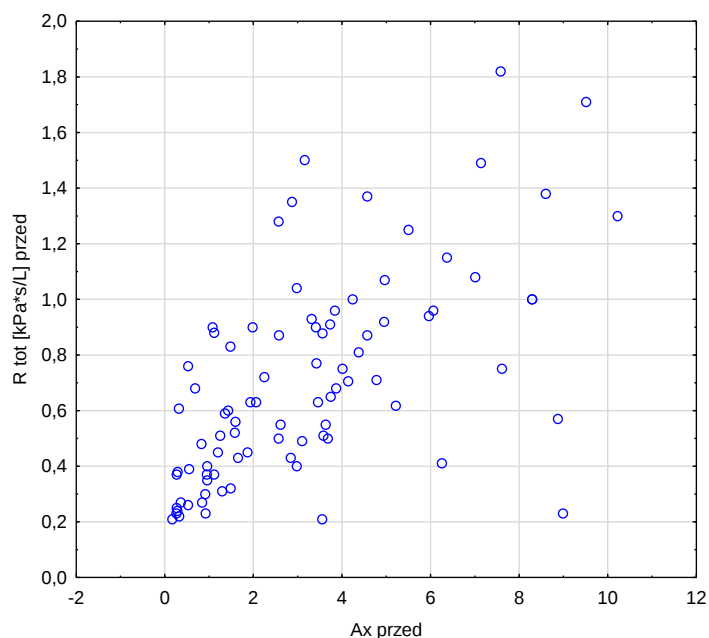
Dla X5%w.n. (tab. 34) istotne, umiarkowane korelacje wykazano tylko z RV[L] i TLC[L] przed i po podaniu salbutamolu.

Ax w wysokim stopniu korelował z większością wyników BPG i DL_{CO} (tab. 35). Wysoki stopień korelacji ponownie uzyskano dla oporu R_{tot} i RV%TLC.

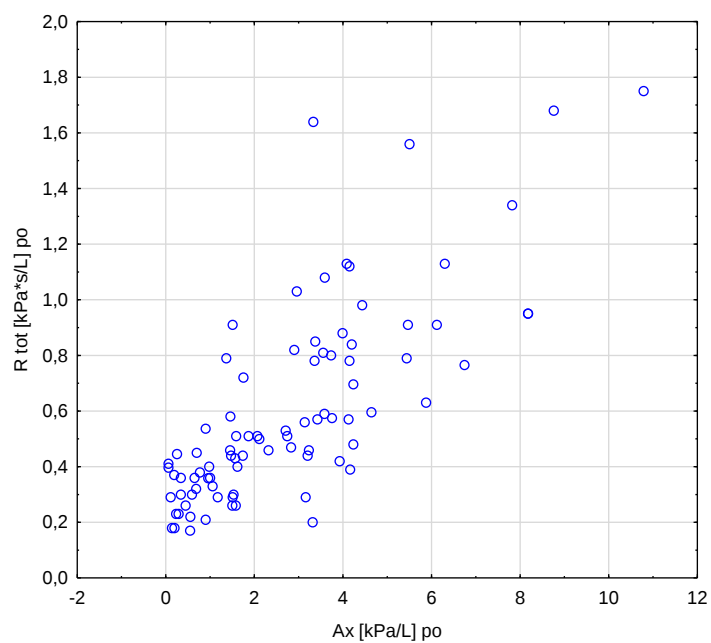
Tabela 36 – Korelacje Ax (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami bodypletyzmografii oraz DL_{CO} .

Para zmiennych, n=88	Przed lekiem		Po leku	
	R	p	R	p
Ax & R tot [%]	0,658571	<0,000001	0,734236	<0,000001
Ax & R tot [kPa*s/L]	0,657014	<0,000001	0,773182	<0,000001
Ax & TLC [%]	0,192300	NS	0,344011	0,001104
Ax & RV [%]	0,363351	0,000542	0,483025	0,000002
Ax & RV [L]	0,205578	NS	0,347913	0,000960
Ax & RV%TLC	0,537496	<0,000001	0,589959	<0,000001
Ax & DL_{CO} [%]	-0,341264	0,001218	-0,461318	0,000007

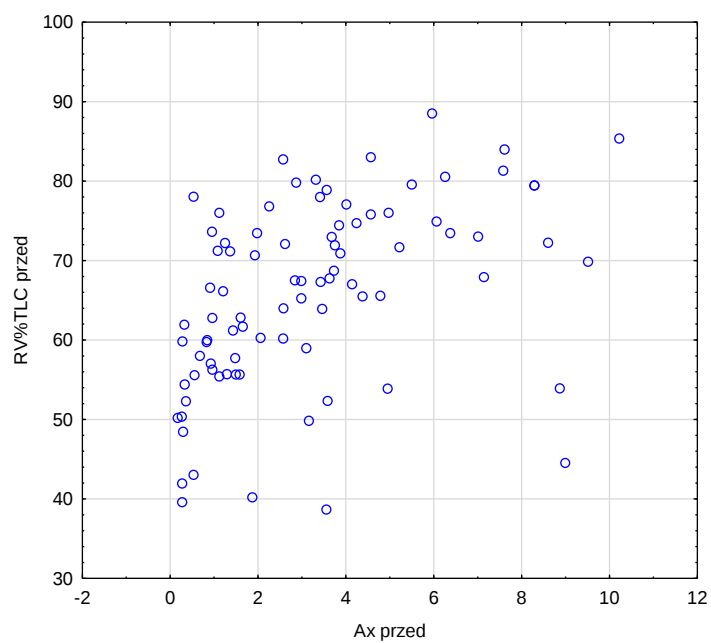
Ax – obszar reaktancji [kPa/L]; DL_{CO} – pojemność dyfuzyjna tlenu w płucach; NS – bez istotności statystycznej; R tot – opór całkowity; RV – objętość zalegająca; RV%TLC – iloraz objętości zalegającej i całkowitej pojemności wyrażony w %; TLC – całkowita pojemność płuc; [L] – litr; [%] – % w.n.



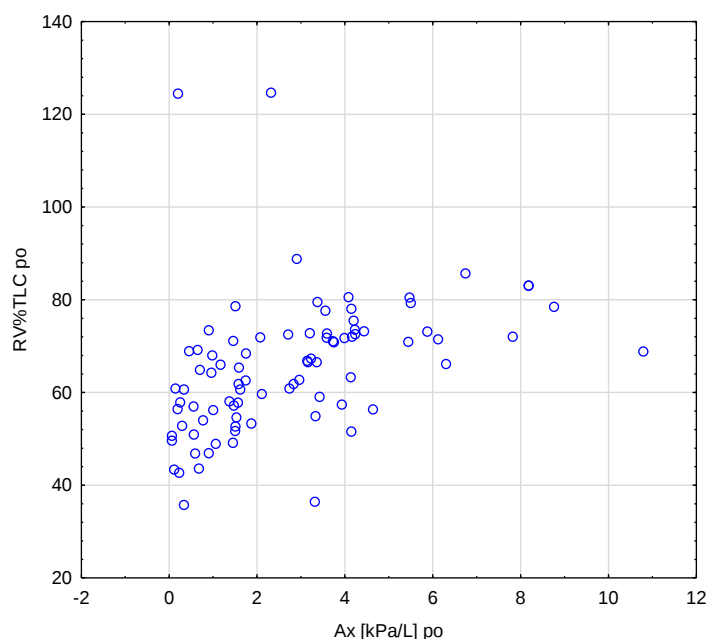
Rycina 52 – Korelacja Rtot z Ax przed podaniem salbutamolu.



Rycina 53 – Korelacja R_{tot} z A_x po podaniu salbutamolu.



Rycina 54 – Korelacja $RV\%TLC$ z A_x przed podaniem salbutamolu.



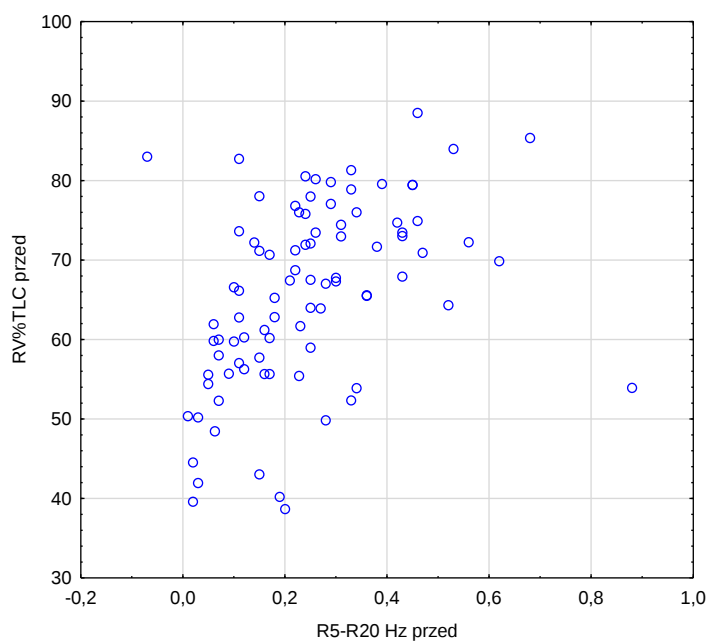
Rycina 55 – Korelacja RV%TLC z Ax po podaniu salbutamolu.

Tabela 37 – Korelacje R5-R20 (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami bodypletyzmoграфии oraz DL_{CO}.

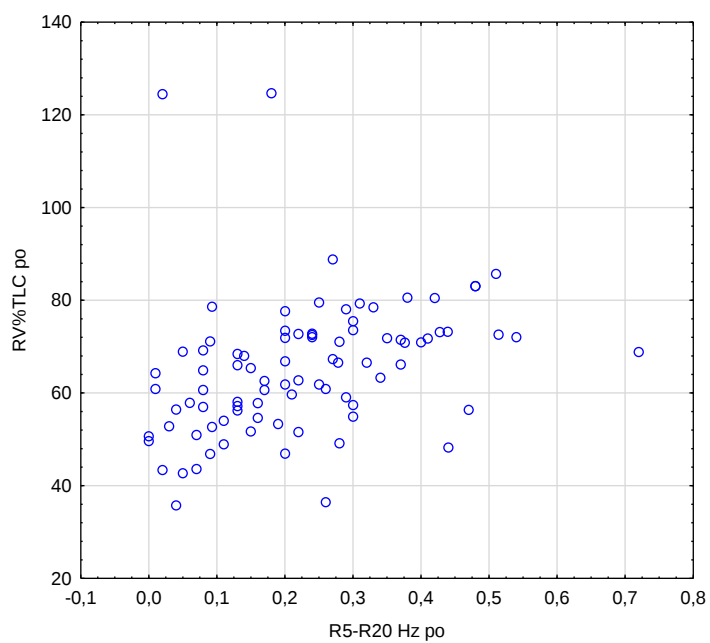
Para zmiennych, n=88	Przed lekiem		Po leku	
	R	p	R	p
R5-R20 Hz & R tot [%]	0,674481	<0,000001	0,676808	<0,000001
R5-R20 Hz & R tot [kPa*s/L]	0,674018	<0,000001	0,730530	<0,000001
R5-R20 Hz & TLC [%]	0,189515	NS	0,294538	0,005081
R5-R20 Hz & RV [%]	0,344545	0,001012	0,418618	0,000045
R5-R20 Hz & RV [L]	0,203099	0,057719	0,297162	0,004684
R5-R20 Hz & RV%TLC	0,509714	<0,000001	0,505049	<0,000001
R5-R20 Hz & DL _{CO} [%]	-0,283509	0,007436	-0,325410	0,001860

DL_{CO} – pojemność dyfuzyjna tlenu węgla w płucach; NS – bez istotności statystycznej; R5-R20 – różnica pomiędzy pomiarami rezystancji przy częstotliwości 5Hz i 20Hz [kPa/L/s]; R tot – opór całkowity; RV – objętość zalegająca; RV%TLC – iloraz objętości zalegającej i całkowitej pojemności wyrażony w %; TLC – całkowita pojemność płuc; [L] – litr; [%] – % w.n.

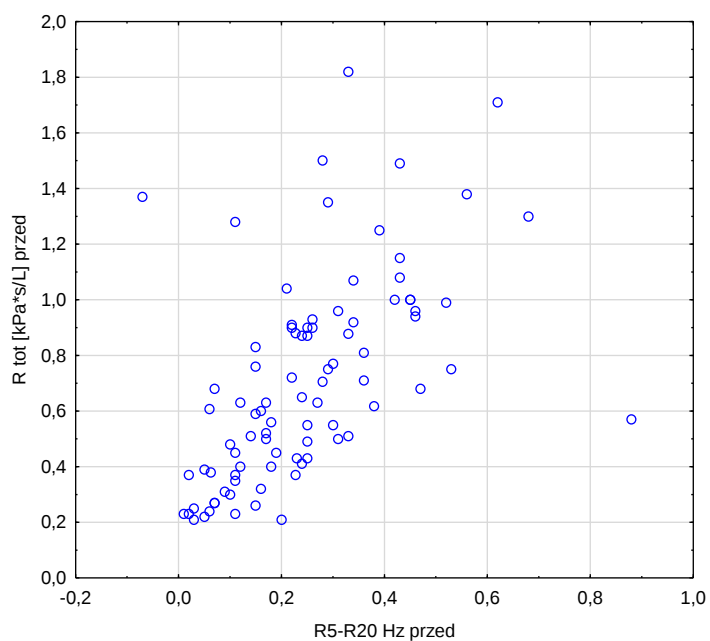
Rezystancja R5-R20 również istotnie statystycznie korelowała z parametrami BPG i DCLO (tab. 36). Stwierdzone korelacje występowały w stopniu umiarkowanym (z RV%TLC i RV [%]), a część w stopniu wysokim (z R tot [%], R tot [kPa*s/L]).



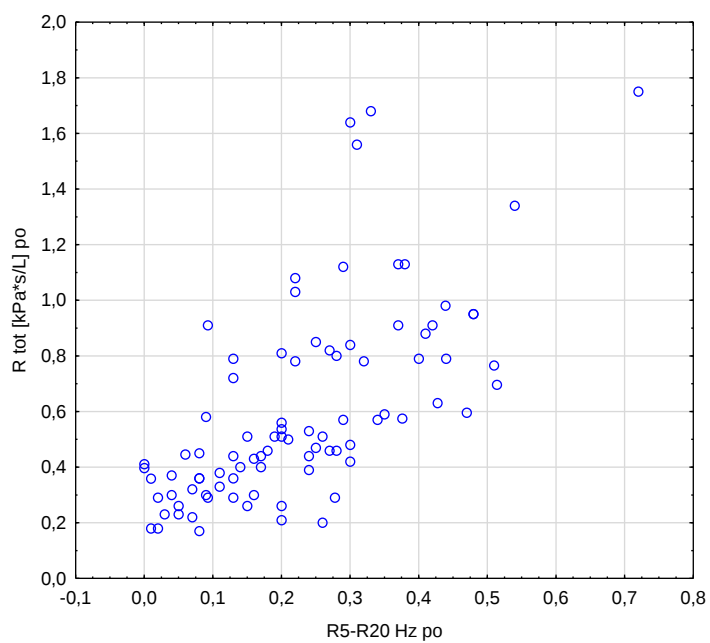
Rycina 56 – Korelacja RV%TLC z R5-R20 przed podaniem salbutamolu.



Rycina 57 – Korelacja RV%TLC z R5-R20 po podaniu salbutamolu.



Rycina 58 – Korelacja R_{tot} z R_{5-R20} przed podaniem salbutamolu.



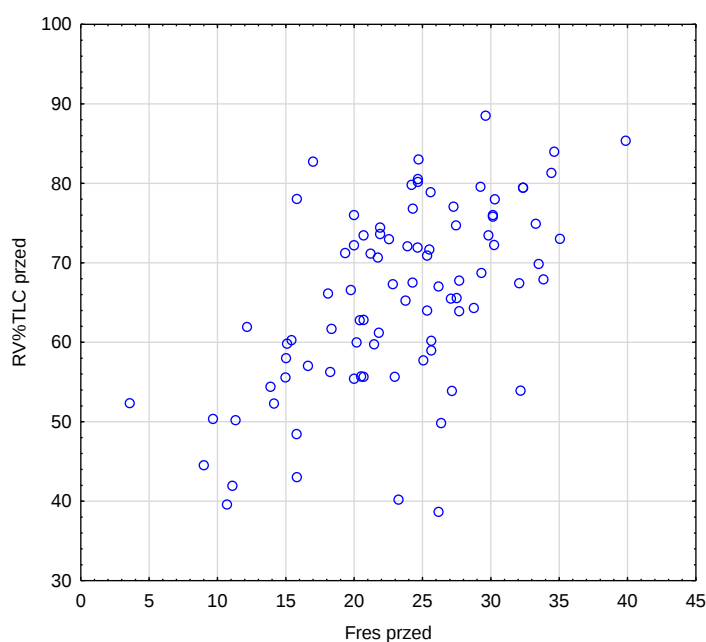
Rycina 59 – Korelacja R_{tot} z R_{5-R20} po podaniu salbutamolu.

Tabela 38 – Korelacje Fres (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami bodypletyzmoigrafii oraz DL_{CO} .

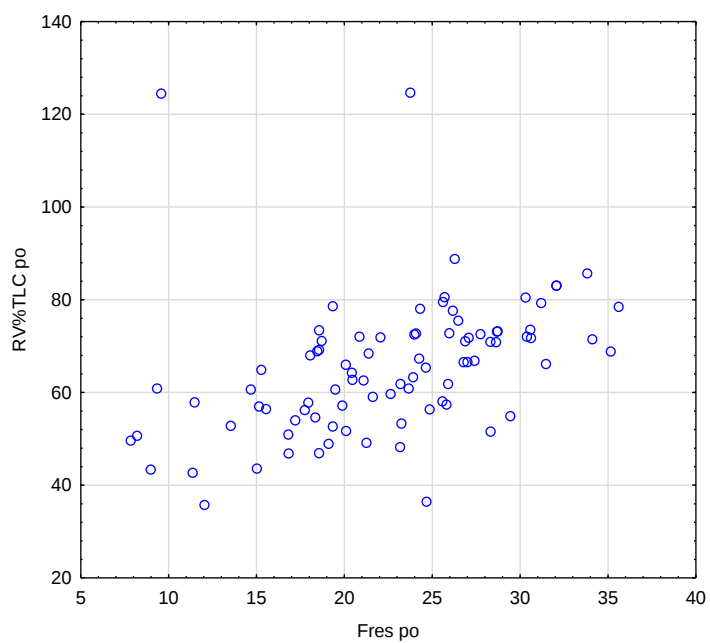
Para zmiennych, n=88	Przed lekiem		Po leku	
	R	p	R	p
Fres & R tot [%]	0,697058	<0,000001	0,739480	<0,000001
Fres & R tot [kPa*s/L]	0,697691	<0,000001	0,756617	<0,000001
Fres & TLC [%]	0,311611	0,003123	0,370722	0,000377
Fres & RV [%]	0,408721	0,000077	0,511192	<0,000001
Fres & RV [L]	0,332078	0,001573	0,390044	0,000172
Fres & RV%TLC	0,577876	<0,000001	0,577860	<0,000001
Fres & DL_{CO} [%]	-0,419469	0,000047	-0,416242	0,000055

DL_{CO} – pojemność dyfuzyjna tlenu w płucach; Fres – częstotliwość rezonansowa [Hz]; Rtot – opór całkowity; RV – objętość zalegająca; RV%TLC – iloraz objętości zalegającej i całkowitej pojemności wyrażony w %; TLC – całkowita pojemność płuc; [L] – litr; [%] – % w.n.

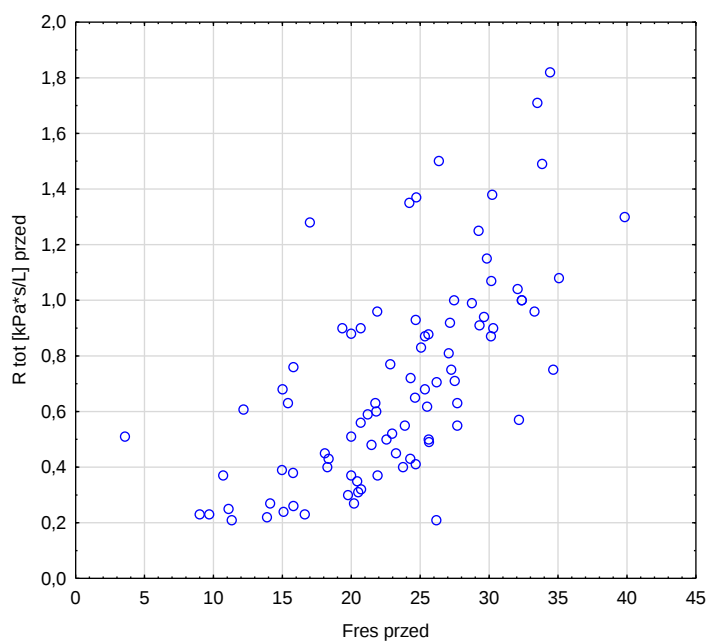
Fres podobnie jak pozostałe parametry IOS, korelował w sposób istotny z wynikami BPG, przede wszystkim z oporem Rtot (korelacja wysoka) oraz RV [%] i RV%TLC (korelacja umiarkowana). Ponadto umiarkowanie silną korelację stwierdzono między Fres a DL_{CO} (tabela 38).



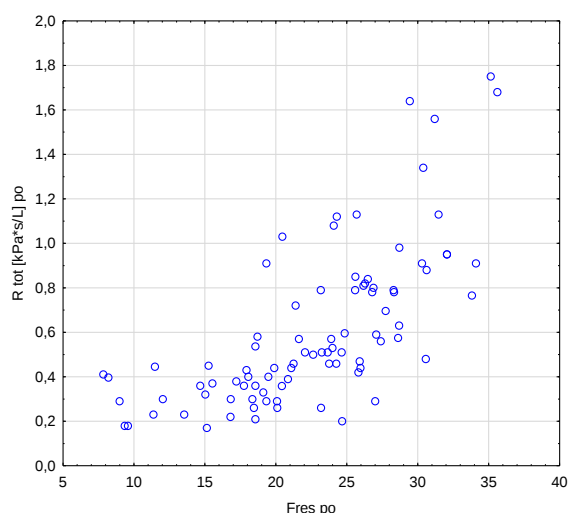
Rycina 60 – Korelacja RV%TLC z Fres przed podaniem salbutamolu.



Rycina 61 – Korelacja RV%TLC z Fres po podaniu salbutamolu.



Rycina 62 – Korelacja Rtot z Fres przed podaniem salbutamolu.



Rycina 63 – Korelacja R_{tot} z F_{res} po podaniu salbutamolu.

Nie stwierdzono natomiast istotnej korelacji pomiędzy deltami parametrów IOS a wynikami uzyskanymi w BPG oraz DL_{CO} .

4.3.3. Ocena korelacji parametrów IOS przed i po leku z wynikami 6MWT

Dokonano oceny korelacji wyników IOS z dystansem pokonanym w 6MWT, wynikami pomiarów saturacji (desaturacjami) oraz faktem przerywania testu.

Istotne korelacje parametrów IOS z dystansem w 6MWT przedstawiono w tabeli 39. Dla rezystancji i obszaru reaktancji uzyskano ujemne korelacje, świadczące o krótszym dystansie u osób z wyższymi wartościami IOS. Natomiast dla reaktancji stwierdzono dodatnią zależność, wskazującą na krótszy dystans u tych, u których ta wartość była niższa (bardziej ujemna).

Tabela 39 – Parametry IOS (przed i po podaniu salbutamolu) korelujące z dystansem pokonanym w 6MWT.

Para zmiennych n=88	Przed lekiem		Po leku	
	R	p	R	p
R5 & Dystans	-0,480077	0,000030	-0,420803	0,000318
R5 %w.n. & Dystans	-0,441766	0,000145	-0,412655	0,000426
X5 & Dystans	0,386363	0,001042	0,402597	0,000605
Ax & Dystans	-0,374747	0,001641	-0,473331	0,000046
R5-R20 Hz & Dystans	-0,435957	0,000181	-0,475122	0,000032

Ax – obszar reaktancji [kPa/L]; Dystans – ilość metrów pokonana podczas 6MWT; R5-R20 – różnica między R5 i R20 [kPa/L/s]; R5 – rezystancja dla 5Hz [kPa/L/s]; R20 – rezystancja dla 20Hz [kPa/L/s]; %w.n. – % wartości należnej

Uzyskano również istotne zależności parametrów IOS z wartościami desaturacji, ocenianymi jako spadek SpO_2 zmierzony bezpośrednio po zakończeniu 6MWT

w odniesieniu do wartości wyjściowej (tab. 40). Wielkość desaturacji korelowała w stopniu istotnym i co najmniej umiarkowanym z X5 przed lekiem ($R=0,451279$, $p=0,0001$), Ax po leku ($R=-0,434667$, $p=0,000212$), Fres po leku ($R=-0,416699$, $p=0,000369$). Wartości R5, R5-R20, X5 przed i po podaniu leku, a także Fres i Ax przed lekiem również korelowały w stopniu istotnym, ale była to słaba korelacja. Delta X5 była jedynym parametrem z grupy delt (różnic parametrów przed i po leku), wykazującym istotną statystycznie zależność z desaturacjami ($R_s=-0,243687$, $p=0,043616$), ale również była to słaba korelacja. Wyniki IOS wykazały taki sam kierunek zależności z wartościami desaturacji w 6MWT oraz z pokonanym dystansem. Wskazuje to tym samym na to, że im niższy był wynik X5 lub wyższy pozostałych parametrach IOS, tym większa była desaturacja w trakcie 6MWT.

Tabela 40 – Parametry IOS (przed i po podaniu salbutamolu) korelujące z desaturacjami w 6MWT.

Para zmiennych, n=88	Przed lekiem		Po leku	
	R	p	R	p
R5 & desaturacja	-0,340473	0,004202	-0,347773	0,003411
R20 %w.n. & desaturacja	-0,242081	0,045065	-0,379538	0,001298
X5 & desaturacja	0,451279	0,000100	0,370776	0,001711
Ax & desaturacja	-0,373008	0,001732	-0,434667	0,000212
Fres & desaturacja	-0,345951	0,003595	-0,416699	0,000369
R5-R20 Hz & desaturacja	-0,319145	0,007520	-0,384480	0,001107

Ax – obszar reaktancji [kPa/L]; Fres – częstotliwość rezonansowa [Hz]; R5-R20 – różnica między R5 i R20 [kPa/L/s]; R5 – rezystancja dla 5Hz [kPa/L/s]; R20 – rezystancja dla 20Hz [kPa/L/s]; X5 – reaktancja dla 5Hz [kPa/L/s].

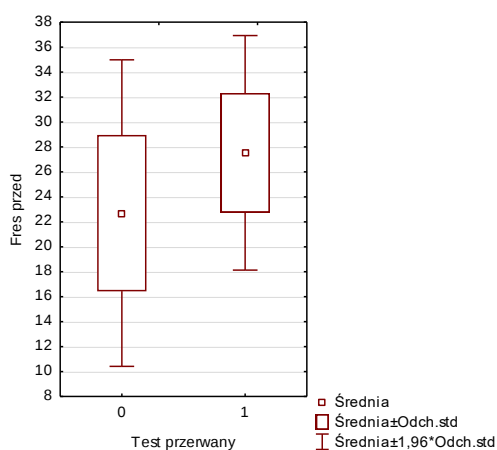
6MWT został przerwany u 16 z 88 badanych pacjentów, a najczęstszą przyczyną była duszność. Zaobserwowano istotne statystycznie różnice wyników poszczególnych parametrów IOS w zależności od przerwania 6MWT (tabela 41 oraz ryciny 64-75).

Tabela 41 – Porównanie wartości parametrów IOS (przed i po podaniu salbutamolu) w zależności od przzerwania 6MWT.

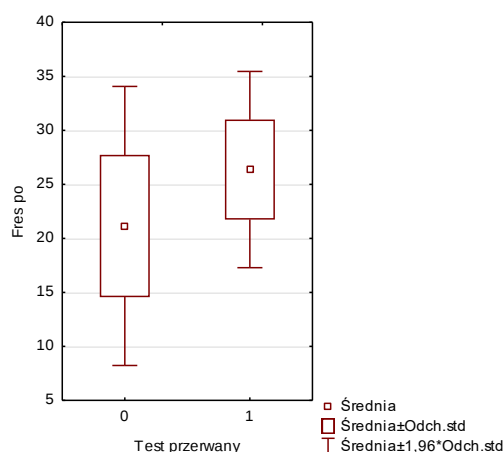
Zmienna n=88	Test nieprzerwany		Test przzerwany		p
	Średnia	SD	Średnia	SD	
R5 %w.n. po	158,53	51,47	194,11	60,38	0,023406
Fres przed	22,69	6,26	27,52	4,79	0,006109
Fres po	21,14	6,59	26,37	4,63	0,004422
Zmienna n=88	Mediana	IQR	Mediana	IQR	p
R5 przed	0,50	0,39-0,74	0,675	0,62-0,84	0,009430
R5 po	0,52	0,37-0,65	0,615	0,56-0,79	0,027408
R5 %w.n. przed	153,50	124,4-193,4	201,00	177,85-227,95	0,009857
X5 przed	-0,27	-0,51-(-0,16)	-0,450	-0,54-(-0,35)	0,033516
X5 po	-0,23	-0,40-(-0,12)	-0,397	-0,55-(-0,32)	0,002276
Ax przed	1,98	0,95-4,57	3,680	3,36-6,16	0,012942
Ax po	1,57	0,65-3,33	3,672	3,29-4,83	0,001040
R5-R20 Hz przed	0,20	0,10-0,30	0,295	0,24-0,33	0,009646
R5-R20 Hz po	0,16	0,08-0,28	0,305	0,21-0,39	0,004654

Ax – obszar reaktancji [kPa/L]; Fres – częstotliwość rezonansowa [Hz]; IQR – przedział międzykwartylowy; Po – pomiar po podaniu salbutamolu; Przed – pomiar przed podaniem salbutamolu; R5 – rezystancja dla 5Hz [kPa/L/s]; R20 – rezystancja dla 20Hz [kPa/L/s]; R5-R20 – różnica między R5 i R20 [kPa/L/s]; SD – odchylenie standardowe; X5 – reaktancja dla 5Hz [kPa/L/s]; %w.n. – % wartości należnej;

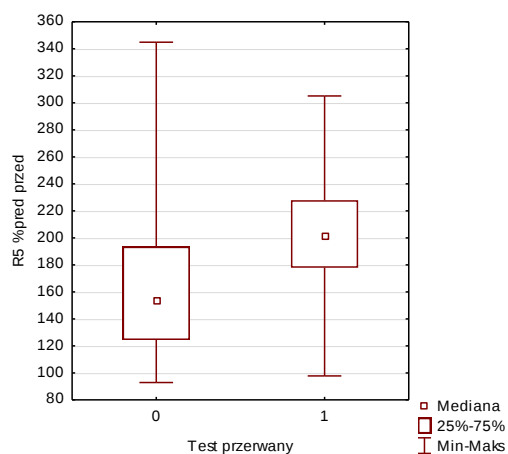
Z danych zawartych w tabeli 41 wynika, że pacjenci, którzy przegrali 6MWT, mieli gorsze wyniki IOS (niższe X5, wyższe pozostałe parametry), zarówno przed, jak i po podaniu salbutamolu.



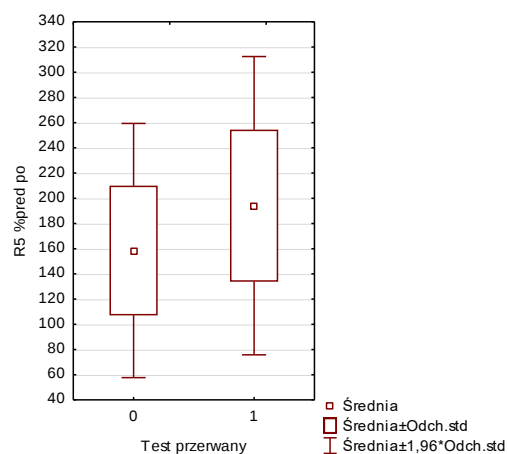
Rycina 64 – Różnice wartości Fres przed podaniem salbutamolu w zależności od przzerwania 6MWT.



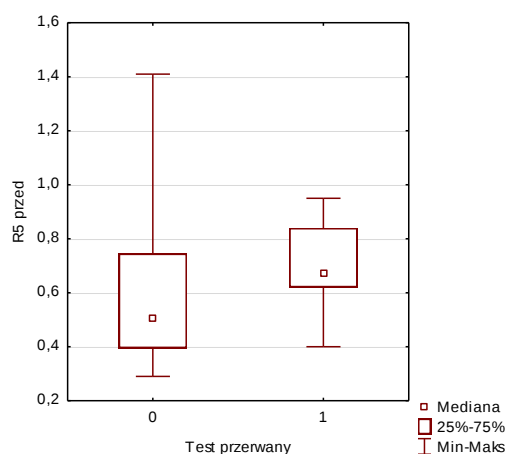
Rycina 65 – Różnice wartości Fres po podaniu salbutamolu w zależności od przzerwania 6MWT



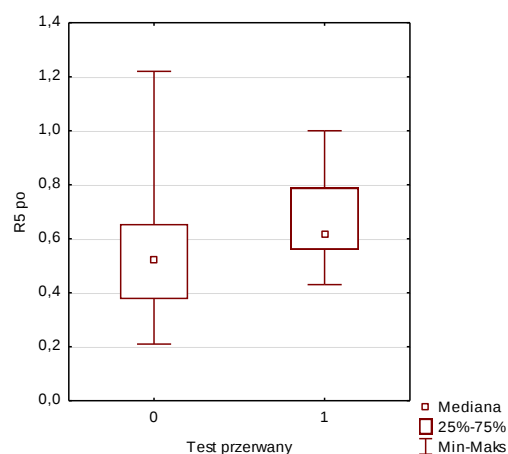
Rycina 66 – Różnice wartości R5%w.n. przed podaniem salbutamolu w zależności od przerwania 6MWT.



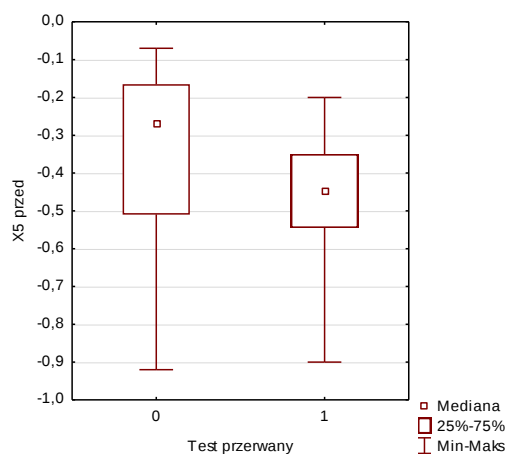
Rycina 67 – Różnice wartości R5%w.n. po podaniu salbutamolu w zależności od przerwania 6MWT.



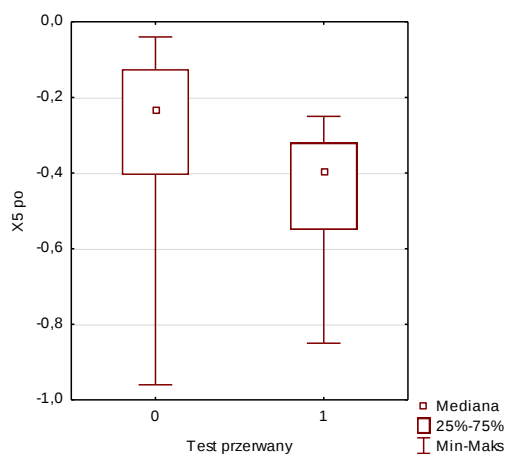
Rycina 68 – Różnice wartości R5 przed podaniem salbutamolu w zależności od przerwania 6MWT.



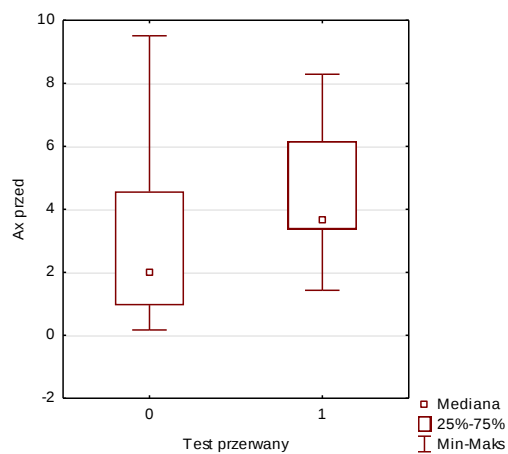
Rycina 69 – Różnice wartości R5 po podaniu salbutamolu w zależności od przerwania 6MWT.



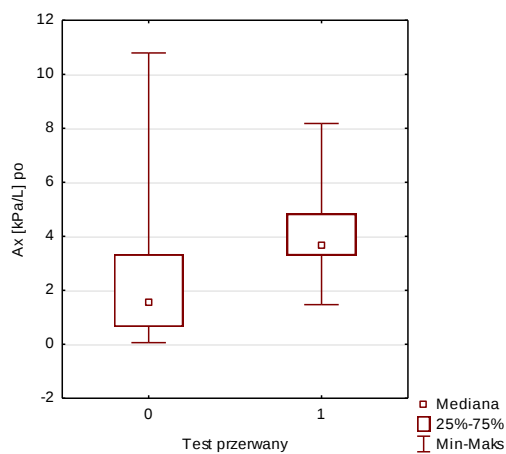
Rycina 70 – Różnice wartości X5 przed podaniem salbutamolu w zależności od przerwania 6MWT.



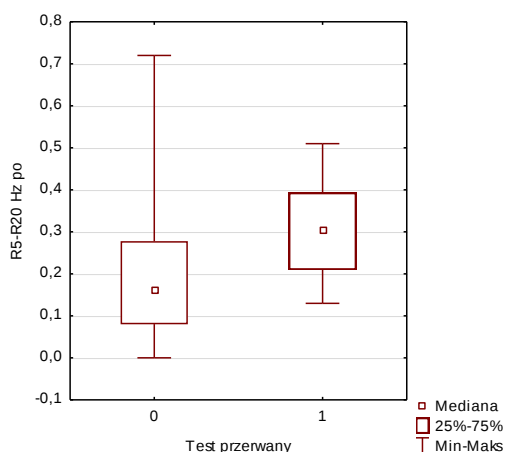
Rycina 71 – Różnice wartości X5 po podaniu salbutamolu w zależności od przerwania 6MWT.



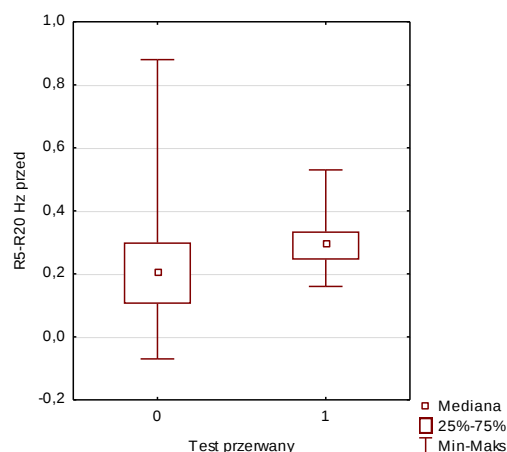
Rycina 72 – Różnice wartości Ax przed podaniem salbutamolu w zależności od przerwania 6MWT.



Rycina 73 – Różnice wartości Ax po podaniu salbutamolu w zależności od przerwania 6MWT.



Rycina 74 – Różnice wartości R5-R20 przed podaniem salbutamolu w zależności od przerwania 6MWT.



Rycina 75 – Różnice wartości R5-R20 przed podaniem salbutamolu w zależności od przerwania 6MWT.

4.3.4. Porównanie IOS z parametrami klinicznymi przebiegu POChP

Sprawdzono występowanie korelacji między parametrami IOS a skalami CAT, BODE, mMRC, współistniejącymi chorobami przewlekłymi oraz stopniem zaawansowania POChP wg GOLD (stopnie obturacji 1-4, kategorie kliniczne A-D) i zaostrzeniami choroby.

Parametry IOS: R5, R5%w.n., Fres, X5, Ax, R5-R20 wykazywały słabe korelacje ze skalą CAT, natomiast silniejsze ze skalą BODE (co najmniej umiarkowane), w pomiarach zarówno przed, jak i po podaniu leku (tabela 42).

Tabela 42 – Korelacje wartości parametrów IOS (przed i po podaniu salbutamolu) z punktacją w skali BODE.

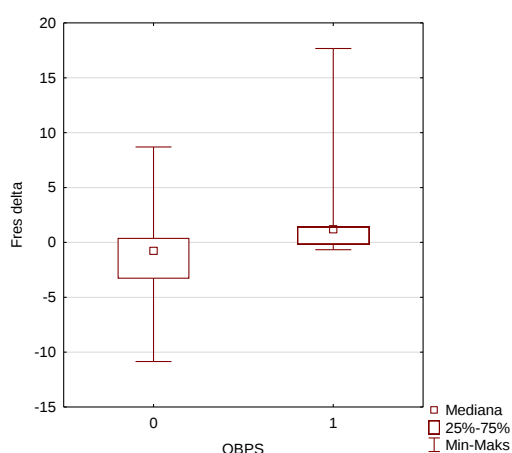
Para zmiennych, n=88	Przed lekiem		Po leku	
	R	p	R	p
R5 & BODE	0,478423	0,000003	0,435015	0,000025
R5 %wn & BODE.	0,494591	0,000001	0,446711	0,000014
X5 & BODE	-0,596081	<0,000001	-0,523441	<0,000001
X5%w.n. & BODE	0,402610	0,000111	0,357642	0,000672
Ax & BODE	0,530612	<0,000001	0,582038	<0,000001
Fres & BODE	0,535623	<0,000001	0,556883	<0,000001
R5-R20 & BODE	0,542091	<0,000001	0,520403	<0,000001

Ax – obszar reaktancji [kPa/L]; BODE – skala prognostyczna; Fres – częstotliwość rezonansowa [Hz]; R5%w.n. – % wartości należnej rezystancji dla 5Hz; R5 – rezystancja dla 5Hz [kPa/L/s]; R20 – rezystancja dla 20Hz [kPa/L/s]; R5-R20 – różnica między R5 i R20 [kPa/L/s]; X5%w.n. – % wartości należnej reaktancji dla 5Hz; %w.n. – % wartości należnej.

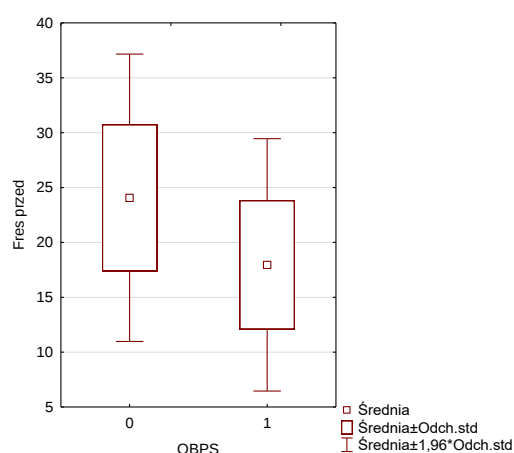
Najsilniejsze korelacje pomiędzy IOS a wynikami skali mMRC wykazały przed lekiem: X5 ($R=-0,413926$, $p=0,000061$), R5-R20 ($R=0,445112$, $p=0,000014$), natomiast po leku: Ax ($R=0,412956$, $p=0,00007$), Fres ($R=0,410241$, $p=0,000072$). Inne, których korelacje były istotne statystycznie, ale ich siła pozostawała niska to: R5, R5%w.n., X5%w.n., Ax, Fres, przed lekiem oraz R5, R5%w.n., X5, X5%w.n., R5-R20, po leku.

Przedstawione zależności pomiędzy IOS a skalami CAT, BODE, mMRC można podsumować w ten sposób, że im wyższą stwierdzano wartość parametru IOS (niższą dla X5), tym wyższy (gorszy) był wynik punktowy skal.

Spośród wszystkich ocenianych chorób współistniejących, istotne różnice dotyczące wartości parametrów IOS stwierdzono między chorymi z przewlekłą niewydolnością oddechową (PNO) i obturacyjnym bezdechem podczas snu (OBPS) i bez tych chorób. Osoby z PNO miały istotnie gorsze (wyższe z wyjątkiem X5, dla której niższe) wszystkie mierzone parametry IOS, zarówno przed, jak i po leku. W grupie z OBPS stwierdzono istotnie lepsze (niższe) wyniki Fres przed lekiem ($p=0,003649$) i gorsze (wyższe) delta Fres ($p=0,007074$) (ryc. 76 i 77).



Rycina 76 – Wyniki delta Fres w zależności od obecności OBPS.



Rycina 77 – Wyniki Fres w zależności od obecności OBPS

Ocenie poddano również obecność korelacji między IOS a stopniami obturacji POChP wg GOLD. Istotną korelację wykazano dla parametrów umieszczonych w tabeli 43. Im wyższy był wynik pomiarów IOS (oprócz X5, gdzie zależność jest odwrotna), tym wyższy był stopień obturacji.

Tabela 43 – Korelacje IOS (przed i po podaniu salbutamolu) ze stopniami obturacji POChP wg GOLD.

Zmienne, n=88	Przed lekiem		Po leku	
	R	p	R	p
R5 & GOLD	0,304857	0,003877	0,234789	0,027672
R5 %w.n. & GOLD	0,424623	0,000037	0,337533	0,001300
X5 & GOLD	-0,456136	0,000008	-0,417150	0,000053
X5%w.n. & GOLD	0,512283	0,000000	0,449107	0,000011
Ax & GOLD	0,428867	0,000034	0,460085	0,000007
Fres & GOLD	0,460884	0,000006	0,461240	0,000006
R5-R20 Hz & GOLD	0,440187	0,000018	0,367678	0,000393

Ax – obszar reaktancji [kPa/L]; Fres – częstotliwość rezonansowa [Hz]; GOLD – stopnie obturacji wg GOLD; R5%w.n. – % wartości należnej rezystancji dla 5Hz; R5 – rezystancja dla 5Hz [kPa/L/s]; R20 – rezystancja dla 20Hz [kPa/L/s]; R5-R20 – różnica między R5 i R20 [kPa/L/s]; %w.n. – % wartości należnej.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy deltami parametrów IOS a stopniami obturacji wg GOLD. Zależności pomiędzy parametrami IOS w grupie badanej nie stwierdzono również w stosunku do liczby przebytych zaostrzeń choroby i hospitalizacji.

5. Dyskusja

5.1. Wybór tematu

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest trzecią przyczyną zgonów na świecie wg raportu WHO, co niepodważalnie stawia tę chorobę w grupie, która wymaga intensywnej diagnostyki oraz leczenia. Standardowym badaniem służącym rozpoznaniu i monitorowaniu chorych na POChP jest spirometria, która może być wykonywana w warunkach ambulatoryjnych, przy każdej wizycie kontrolnej oraz nie wymaga wysokospecjalistycznego wyposażenia. Jest to jednak badanie obarczone pewnymi ograniczeniami. Poza typowymi przeciwwskazaniami do jego wykonania, które zostały opisane w rozdziale 1.2.3., kluczowa w prawidłowym przeprowadzeniu spirometrii jest dobra współpraca pacjenta podczas badania. Osoby, które nie są w stanie spełniać poleceń personelu medycznego lub ich nie rozumieją, zostają pozbawieni metody, za pomocą której można rozpoznać i monitorować przebieg ich choroby. Dlatego też, konieczne byłoby zastosowanie innego narzędzia, które w pewnych sytuacjach mogłoby zastąpić spirometrię, a w innych, uzupełnić informacje uzyskane z tego badania. Takim rozwiązaniem mogłaby być oscylometria impulsowa. Przez prostszą technikę jej przeprowadzania, ma obecnie swoje miejsce w diagnostyce i monitorowaniu chorób płuc u dzieci, u których wykonanie spirometrii jest często trudne lub wręcz niemożliwe. W związku z tym, narodził się pomysł, aby szerzej wykorzystać IOS, w tym u chorych z POChP, którzy z różnych przyczyn nie mogą wykonać standardowej spirometrii.

Oscylometria impulsowa wymaga minimalnej współpracy ze strony pacjenta. Procedura jest zrozumiała i mało wymagająca. W ostatnich latach zainteresowanie oscylometrią impulsową wzrosło, pojawia się coraz większa ilość opracowań tego tematu w literaturze. Mimo wszystko, badań zajmujących się tym zagadnieniem jest nadal stosunkowo niewiele. Jeszcze mniej jest doniesień mówiących o znaczeniu diagnostycznym oscylometrii impulsowej w grupie chorych na POChP. Większość z dostępnych danych dotyczy zastosowania tego badania u dzieci oraz u dorosłych chorych na astmę. Znaleźć można niezbyt liczne opracowania dotyczące innych chorób układu oddechowego, w tym POChP, co utrudnia jednoznaczną ocenę przydatności oscylometrii impulsowej w praktyce klinicznej, w tej grupie pacjentów. Szczególnie brakuje badań oceniających wartość oscylometrycznej próby rozkurczowej, a niedostępność wystandardyzowanych norm utrudnia wiarygodną ocenę wyników tego badania. IOS ma przewagę nad spirometrią szczególnie w grupie pacjentów, którzy nie

mogą wykonywać forsownego wydechu. Wykazuje się też większą czułością w wykrywaniu obturacji małych oskrzeli⁸¹. Powyższe obserwacje były głównym powodem zajęcia się tematem oceny przydatności oscylometrii impulsowej u chorych na POChP, ze szczególnym uwzględnieniem próby rozkurczowej, w celu oceny możliwości użycia tego badania zamiennie ze spirometrią, głównie w sytuacji braku możliwości jej wykonania. W związku z inną metodą pomiaru wykorzystywaną podczas IOS i innym charakterem mierzonych parametrów, w stosunku do standardowo wykonywanych badań czynnościowych, wzięto również pod uwagę tę potencjalną, dodatkową korzyść, a co za tym idzie, możliwość szerszego wykorzystania tego testu. Dlatego zdecydowano o analizie porównawczej IOS z innymi badaniami czynnościowymi, a także parametrami klinicznymi przebiegu POChP takimi jak skale CAT, mMRC, BODE oraz choroby współistniejące.

5.2. Dobór i charakterystyka grupy badanej

Do badania zostali włączeni pacjenci z rozpoznaną POChP wg kryteriów GOLD z 2017r., niezależnie od jej stopnia zaawansowania. Łącznie zakwalifikowano 88 pacjentów, wśród których 52 to mężczyźni i 36 to kobiety. Średni wiek badanej grupy wynosił $67,2 \pm 7,2$ lata. Założeniem było zbadanie chorych na różnym etapie przebiegu schorzenia, umożliwiające ocenę parametrów IOS w szerokim zakresie zaburzeń czynnościowych i klinicznych. Kwalifikowani byli pacjenci z typowym przebiegiem POChP, z istotnym narażeniem na dym tytoniowy w wywiadzie. Średnia liczba paczkołat wypalonych papierosów wynosiła $37,8 \pm 20,6$. W badanej grupie rozkład stopni obturacji wg GOLD był następujący: 1. st. - 15%, 2. st. - 41%, 3. st. - 27% 4. st. - 17%. W badaniu zastosowano kryteria wykluczenia mające na celu wyeliminowanie pacjentów, u których doszło w ostatnim czasie do wystąpienia zaostrzenia choroby podstawowej, co mogłoby wpłynąć na zdolność chorego do wykonania badań czynnościowych lub ich wyniki. Wykluczeni zostali również chorzy, u których zaistniały inne, istotne przeciwwskazania do wykonania badań czynnościowych. Dotyczyło to m.in. pacjentów po niedawno przebytej zatorowości płucnej lub ostrym zespole wieńcowym. Wynika to z niekorzystnego działania, szczególnie w tej grupie, wzrostu ciśnienia w klatce piersiowej podczas wykonywania forsownego wydechu. Ważnym kryterium wykluczenia było również współistnienie astmy, ze względu na inny patomechanizm powstawania obturacji oskrzeli, przebieg choroby oraz wrażliwość na podawane leki. Leczenie chorych było prowadzone w sposób typowy, choć zanotowano nad wyraz częste stosowanie teofiliny

(54%). Prowadzona terapia POChP nie była modyfikowana przed włączeniem do badania. Zmiany dokonywano wyłącznie bezpośrednio przed wykonaniem badań czynnościowych, aby zaobserwować wpływ próby rozkurczowej na wykonywane pomiary. Polegała ona na przestawieniu pacjenta z leków rozszerzających długodziałających na krótkodziałające. Najczęstszymi chorobami współistniejącymi były: nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie płucne (oceniane jako wysokie prawdopodobieństwo na podstawie wywiadu i aktualnego badania echo serca), przewlekła niewydolność oddechowa, niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca. W ten sposób zakwalifikowano do badania dość jednorodną grupę chorych, ale realnie odzwierciedlającą pacjentów z codziennej praktyki klinicznej.

5.3. Omówienie wyników

5.3.1. Porównanie IOS ze spirometrią

W badaniu dokonano szerokiej oceny korelacji wyników oscylometrii impulsowej ze spirometrią. Wyodrębniono grupę chorych z dodatnią i ujemną spirometryczną próbą rozkurczową (zwane grupą dodatnią i ujemną), a uzyskane wyniki poddano analizie i porównaniu z parametrami zmierzonymi za pomocą IOS. U pacjentów, którzy w spirometrycznej próbie rozkurczowej uzyskali wynik dodatni, parametry delta R5%w.n. i delta R5-R20 (granicznie) były znacząco wyższe (wyrażając większy spadek R5%w.n. i R5-R20 po leku) od wyniku grupy ujemnej, co pokazuje ich wartość w ocenie zmienności nasilenia obturacji. Średni spadek R5%w.n. w grupie dodatniej wynosił 24,31%w.n., a R5-R20 0,08 kPa/L/s, natomiast w grupie ujemnej odpowiednio 3,26%w.n. i 0,01 kPa/L/s. Delta R5%w.n. odzwierciedla zmianę oporu całych dróg oddechowych, natomiast delta R5-R20 ich obwodowej części. Wskazuje to na przydatność oscylometrii impulsowej w ocenie odpowiedzi oskrzeli i oskrzelików na leki rozszerzające oskrzela. Podobne wyniki opublikowano w innych pracach, wskazując na użyteczność R5%w.n. i R5-R20 w tej ocenie⁸². Na podstawie uzyskanych wyników pomiaru delta R5%w.n. i delta R5-R20 wyznaczono wartości, które w istotny sposób odróżniają grupę dodatnią od ujemnej, z określoną w badaniu czułości i swoistością. Punkty odcięcia, przy których można było uznać próbę rozkurczową w IOS za dodatnią, w odniesieniu do spirometrii, obliczono jako spadek R5%w.n. o 8,4%w.n. i spadek R5-R20 o 0,03 kPa/L/s. Oostveen i wsp. przedstawiają punkt odcięcia dla R5 jako spadek o 0,137 kPa/L/s (32% wartości wyjściowej) w grupie osób zdrowych³³. Inni autorzy podają wartość 0,15 kPa/L/s dla R5-R20 w grupie dzieci chorych na astmę w wieku od 6

do 17 lat²⁵. W badaniu na mniejszej grupie pacjentów z POChP, wszystkie parametry oscylometrii impulsowej uległy istotnej poprawie po podaniu leku rozszerzającego oskrzela. Uzyskano spadek AX o 37%, a R5 o 20%. W badaniu tym IOS uzyskał lepszą czułość w wykrywaniu efektu działania leków niż spirometria^{83,84}. Inni autorzy także wskazują na większą czułość IOS w wykrywaniu reakcji na lek rozszerzający oskrzela, w której poprawa po leku dla Ax wynosiła 56%, dla X5 46% i dla R5-R20 38%, w porównaniu z 16% zmianą w FEV1⁸⁵. Warto dodać, że badania przeprowadzone już w 2003 r. wskazują na przewagę IOS nad spirometrią u pacjentów^{86,87} z objawami obturacji dróg oddechowych i prawidłową spirometrią oraz na przewagę IOS w ocenie rozszerzalności oskrzeli po zastosowaniu leczenia za pomocą ICS. Istotnym ograniczeniem w proponowanych przez innych autorów punktach odcięcia jest to, że dotyczą głównie chorych na astmę. Obecnie w literaturze trudno znaleźć opracowania dotyczące ewentualnych odrębności kryteriów dodatknej oscylometrycznej próby rozkurczowej dla chorych na POChP.

Porównanie zmienności parametrów IOS przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela przyniosło jeszcze inne, ciekawe wyniki. W grupie dodatniej, istotna różnica parametrów R5, R5%w.n., R5-R20 i Ax pod wpływem salbutamolu również wskazuje na to, że w oscylometrii impulsowej wykrywane są zmiany oporu nie tylko większych oskrzeli, ale również drobnych dróg oddechowych (zmiana R5-R20 i Ax). Dla porównania grupa ujemna nie wykazała istotnej poprawy R5-R20. Znacząca zmienność parametru Ax w obu grupach, który silnie powiązany jest z R5-R20, może wskazywać na odpowiedź małych oskrzeli na podanie leku rozszerzającego oskrzela także w grupie ujemnej. Choć wielkość poprawy Ax w tej grupie w stosunku do dodatniej wydaje się mniejsza, nie różni się jednak istotnie statystycznie (odpowiednio 0,66 kPa/L tj. 23% wartości wyjściowej w grupie ujemnej vs 1,04 kPa/L tj. 29% wartości wyjściowej w grupie dodatniej).

U pacjentów dodatnich nie stwierdzono znaczącej zmienności X5 pod wpływem salbutamolu, którą zaobserwowano w grupie ujemnej (o 18% wartości wyjściowej). X5 jest czuła na zmianę objętości płuc, aktywnie biorącej udział w wentylacji⁸⁸. Zmiana ta zależna jest od stopnia nasilenia pułapki powietrznej, a co za tym idzie rozdęcia płuc. Zwiększenia tej objętości pod wpływem bronchodylatacji można by spodziewać się głównie u chorych z dodatnią spirometryczną próbą rozkurczową. Istotna statystycznie zmiana X5 w grupie ujemnej wynika prawdopodobnie ze zwiększenia objętości do tej

pory niewentylowanej, przy stosunkowo słabej reakcji bronchodylatacyjnej na salbutamol. W wyniku tego nie stwierdzono istotnego spadku rezystancji w IOS oraz poprawy parametrów spirometrycznych. Mimo, że nie wykazano w tej grupie istotnego spadku R5-R20, to istotna zmiana Ax może odzwierciedlać reakcję drobnych dróg oddechowych. Działanie leku rozszerzającego oskrzela uwidacznia się więc w grupie ujemnej pod postacią istotnej poprawy parametrów X5 i Ax. Potwierdza to pozytywny wpływ salbutamolu na oskrzeliki i poprawę wentylacji również w tej grupie chorych. Świadczy to o przewadze IOS nad spirometrią, w której takiego wpływu nie uwidoczniło w ocenianych parametrach. Brak poprawy X5 w grupie dodatniej jest niejasny. Może wynikać z małej liczebności grupy, co przyczyniło się do nieosiągnięcia istotności statystycznej, w przeciwieństwie do rezystancji. W ten sposób stwierdzono przeważający udział rozszerzenia oskrzeli przy relatywnie mniejszym wpływie na zwiększenie wentylowanej objętości płuc. Możliwe również, że udział pułapki powietrznej i hiperinflacji w tej grupie był mniejszy.

To wszystko przemawia za zdolnością IOS do wykrywania istotnej odpowiedzi na lek rozszerzający oskrzela w grupie chorych na POChP, również u tych z ujemną spirometryczną próbą rozkurczową. Odpowiedź ta, mierzona za pomocą oscylometrii impulsowej, znajduje potwierdzenie w literaturze, gdzie najbardziej czułymi parametrami reagującymi na farmakologiczną bronchodylatację były R5-R20, X5, Ax, ale nie R20⁸⁸⁻⁹³. Uzyskane wyniki potwierdzają zasadność stosowania leków rozszerzających oskrzela niezależnie od wyniku spirometrycznej próby rozkurczowej.

Porównanie wyników IOS przed i po podaniu salbutamolu w całej grupie badanej pokazało statystycznie istotną zmienność R5 oraz R5-R20, Ax i X5 czyli parametrów niosących informacje głównie o oporze małych dróg oddechowych. Jest to zgodne z opisywanymi wcześniej doświadczeniami innych badaczy. Przeprowadzono również ocenę zależności parametrów IOS przed i po podaniu leku z wynikami spirometrii. Stwierdzono istotne korelacje, najczęściej umiarkowane, wszystkich parametrów IOS z wynikami spirometrii. R20 i R20%w.n. wykazywały jednak tych korelacji najmniej, bo tylko z wartościami bezwzględnymi VC, co potwierdza opisywaną wcześniej niską użytecznością tego parametru u chorych na POChP w ocenie czynnościowej, w tym poprawy po leku rozszerzającym oskrzela. W związku z tym, że R5, R5%w.n., R5-R20, X5, X5%w.n., Ax, Fres, korelowały z parametrami spirometrycznymi, również świadczy o możliwości ich wykorzystania do oceny chorych na POChP, w podobnym zakresie jak

badanie spirometryczne. Dane z dostępnej literatury wskazują na istotną korelację przede wszystkim R5 i R5-R20 z FEV1 i FVC oraz na brak korelacji pomiędzy R20 a FEV1⁹⁴. R5 w znacznym stopniu koreluje również z obturacją w obrębie małych dróg oddechowych⁹⁵. W niniejszym badaniu uzyskano umiarkowanie silne korelacje pomiędzy wszystkimi pomiarami IOS a FEV1, która wiąże się z kolei z występowaniem zaostrzeń choroby⁹⁶. FEV1 jest również jedną ze składowych progностycznej skali BODE.

Wyniki przeprowadzonego badania mogą więc wskazywać na potencjalną użyteczność IOS w ocenie występowania nieprawidłowości w badaniu spirometrycznym, na podstawie wyników IOS.

Stosując podział grupy badanej wg płci, istotne różnice w wynikach spirometrii dotyczyły przede wszystkim bezwzględnych wartości objętości i pojemności, co wynika z oczywistych różnic w budowie anatomicznej układu oddechowego między kobietami a mężczyznami. W grupie kobiet parametry R5, R20, R5-R20, Ax, Fres były istotnie wyższe, a X5 niższe niż u mężczyzn. Badania, w których próbowano wyznaczyć wartości należne w zależności m.in. od płci, potwierdzają te obserwacje⁹⁷. W dostępnej literaturze nie znaleziono wyjaśnienia przyczyny różnic pomiędzy płciami, w zakresie wspomnianych parametrów oscylometrycznych. W badanej grupie mogą je częściowo wyjaśnić omawiane w dalszej części różnice wyników BPG i 6MWT. Obserwacja ta jest niezwykle ciekawa. Wymaga to dalszych badań i analiz, także dodatkowych czynników mogących mieć na to wpływ.

5.3.2. Porównanie IOS z bodypletyzmozografią (BPG) oraz DL_{CO}

Przeprowadzono ocenę parametrów IOS przed i po podaniu salbutamolu i porównano je z wynikami BPG i DL_{CO}. Wykazano istotne korelacje wszystkich parametrów IOS z wynikami większości pomiarów BPG i DL_{CO}, z czego najsilniejsze dotyczyły R_{tot} [% i kPa*s/L] oraz RV%TLC. Stwierdzona zależność pomiędzy IOS a oporem, mierzonym w BPG, pozwala na wnioskowanie o jego wartości na podstawie wyników IOS. W POChP patologia w obrębie drobnych dróg oddechowych ma istotny udział w powstawaniu tzw. pułapek powietrznych i procesie rozdęcia płuc. RV%TLC jest parametrem odzwierciedlającym te procesy, których nasilenie wiąże się z ograniczaniem tolerancji wysiłku, odczuwania duszności oraz zwiększonym ryzykiem zgonu u chorych na POChP^{96,98,99}. Użyteczność IOS w ocenie hiperinflacji płuc

i nasilenia pułapki powietrznej znajduje potwierdzenie w dostępnej literaturze, w której opisywane są korelacje między parametrami IOS a TLC i RV¹⁰⁰. Nie wszystkie jednak prace potwierdziły takie zależności¹⁰¹. Najściślej spośród parametrów IOS zjawisko hiperinflacji opisuje parametr Xrs¹⁰¹, który zależny jest m.in. od czynnie wentylowanej obwodowej części układu oddechowego. W obecnym badaniu zależność X5 z RV%TLC była umiarkowanie silna. R20 i R20%wn. wykazały najmniej korelacji z BPG. Istotna występowała tylko z TLC, co pokrywa się z opisywaną wcześniej niską użytecznością tego parametru w ocenie czynnościowej chorych na POChP. Uzyskane wyniki stanowią o potencjale IOS do oceny oporu dróg oddechowych i cech hiperinflacji, szczególnie w sytuacji braku dostępności lub trudności z wykonaniem BPG. Dzięki temu możliwa jest lepsza ocena stanu chorych na POChP przy zastosowaniu jednego testu - IOS.

X5 wykazywał umiarkowanie silną korelację z DL_{CO}. Biorąc to pod uwagę, można wnioskować o potencjalnej użyteczności IOS w ocenie tendencji do zaburzeń dyfuzji. Ten aspekt wymaga jednak potwierdzenia w kolejnych badaniach.

Różnice pomiędzy płciami w bodypletyzmografii dotyczyły bezwzględnych wartości objętości podobnie jak w spirometrii, co wynika z uwarunkowań anatomicznych. Nie stwierdzono natomiast różnic wartości należnych. Istotnie wyższe wartości R_{tot} i R_{tot}% występowały u kobiet, co koresponduje z wyższymi wartościami głównie R5, R5-R20, ale także po części Ax, Fres oraz niższym X5 w IOS.

Wydaje się, że równoczesne zastosowanie IOS i BPG może stanowić bardzo dobre narzędzie komplementarnej oceny dróg oddechowych, ze względu na uzyskanie uzupełniających się informacji, a wartością dodaną jest określenie w ten sposób reakcji dróg oddechowych na lek rozszerzający oskrzela.

5.3.3. Porównanie IOS z wynikami 6MWT

Wyniki 6MWT, które uzyskano w badanej grupie, korelowały z IOS w zakresie pokonanego dystansu, spadków saturacji (desaturacji) po zakończeniu testu oraz przerwania testu. Dostępne są nieliczne badania dotyczące porównania IOS i 6MWT w tej grupie chorych. W obecnym badaniu R5, R5%w.n. R5-R20, Ax i X5 były parametrami IOS, które najsilniej (umiarkowanie) korelowały z pokonanym dystansem w 6MWT. W literaturze R5 i R5-R20 wykazywały podobną jak FEV1 [L] siłę korelacji z wynikiem dystansu w 6MWT. FEV1%w.n. natomiast miał nad IOS pod tym względem przewagę¹⁰². FEV1 wg innych badaczy silnie koreluje z dystansem pokonanym w 6MWT

oraz nasileniem odczuwanej duszności podczas testu^{103,104}. Znaleźć też można doniesienia, które wskazują na brak korelacji jakiegokolwiek parametru IOS z dystansem pokonanym w 6MWT w grupie pacjentów z POChP¹⁰⁵.

W obecnej pracy wykazano korelacje pomiarów IOS (R5 , Ax, Fres, X5) ze spadkiem saturacji po 6MWT. Były to korelacje o maksymalnie umiarkowanej sile. Podobne wyniki znajdują się w doniesieniach innych autorów, gdzie istotne korelacje z desaturacją stwierdzono dla R5 i R5-R20¹⁰². Odnotowano też podobną zależność między wynikiem desaturacji a FEV1%w.n.^{102,106}. Wystąpienie epizodów desaturacji w grupie chorych na POChP jest dobrze udokumentowanym czynnikiem ryzyka zgonu, zaostrzeń, gorszego przebiegu choroby^{107,108}.

Ostatnim powiązaniem IOS z 6MWT, które sprawdzono, była istotna zależność parametrów IOS z faktem przerywania testu chodu. Najczęstszą przyczyną była szybko narastająca duszność. Grupa, która przerwała test miała istotnie gorsze wyniki wszystkich badanych parametrów IOS (niższe X5, wyższe pozostałe). Pojedyncze doniesienia wskazują na R5, jako wyznacznik tolerancji wysiłku u chorych na POChP¹⁰⁹. Jak wspomniano wcześniej, FEV1 również koreluje z nasileniem odczuwanej duszności podczas testu^{103,104}. Wśród badanych kobiet stwierdzono istotnie krótszy dystans przebyty w trakcie testu.

Można więc wyciągnąć ostrożny wniosek, że jeśli parametry IOS korelują z FEV1, dystansem 6MWT i faktem przerywania testu, to na podstawie gorszych wyników IOS można przewidywać wystąpienie podczas testu większej duszności, przedwczesnego jego zakończenia, a także przebycie krótszego dystansu. Biorąc pod uwagę wyżej przytoczone dane można sądzić, że IOS może być przydatnym narzędziem, samodzielnie lub w połączeniu z innymi, w ocenie i prognozowaniu wydolności wysiłkowej w przebiegu POChP.

5.3.4. Porównanie IOS z parametrami klinicznymi przebiegu POChP

W badaniu dokonano porównania wyników IOS ze skalami oceny objawów i prognostyczną BODE oraz chorobami współistniejącymi i zaostrzeniami POChP.

Skala CAT korelowała ze wszystkimi parametrami IOS, co wskazuje na związek pomiarów IOS z nasileniem dolegliwości w przebiegu POChP. Można się spodziewać, że chorzy, którzy będą mieli gorsze wyniki IOS, osiągną wyższy wynik w tej skali. Obserwacje te potwierdzają doniesienia innych badaczy, gdzie IOS

korelowała ze skalą CAT pod względem wszystkich parametrów, osiągając nawet przewagę nad spirometrią⁹⁵. Podobnie z IOS korelowała skala mMRC, która tak jak CAT, bazuje na subiektywnej ocenie objawów przez pacjenta¹¹⁰. Skale te korelują również w istotnym stopniu z wynikami spirometrii¹¹¹. Skala prognostyczna BODE także korelowała z wynikami IOS (w stopniu umiarkowanym ze wszystkimi mierzonymi parametrami). Nie stwierdzono różnic między płciami w zakresie wyników ocenianych skal.

Opisane tutaj zależności między IOS a skalami klinicznymi oraz wcześniej dyskutowane korelacje ze spirometrią, wskazują na potencjał oscylometrii do pośredniej oceny nasilenia objawów u chorych na POChP. Interesujące byłoby sprawdzenie wartości IOS, jako części nowej skali prognostycznej w stylu BODE, w której zajęłaby miejsce spirometrii lub do niej dołączyła. Wydaje się to warte uwagi i przeprowadzenia badań w tym kierunku.

Sprawdzono również czy występuje zależność między wynikami IOS a obecnością najczęstszych chorób współistniejących, stwierdzonych w grupie badanej. Pomiar IOS różniły się istotnie u pacjentów z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością oddechową (PNO) i obturacyjnym bezdechem podczas snu (OBPS). Osoby z PNO miały istotnie gorsze wszystkie mierzone parametry IOS, zarówno przed, jak i po leku. Wyjaśnieniem tego jest zapewne to, że u chorych z PNO w przebiegu POChP często występuje ciężka lub bardzo ciężka obturacja, hiperinflacja płuc, obniżony poziom DL_{CO} ¹¹². Jak wykazano w obecnym badaniu, parametry IOS korelują z intensywnością tych zaburzeń. OBPS natomiast jest związany z utrudnieniem przepływu powietrza przez górne drogi oddechowe podczas snu. U tych pacjentów występuje zwiększony opór górnych dróg oddechowych także w stanie czuwania. W dostępnej literaturze pacjenci z OBPS mają zwiększony R5 i X5, co tłumaczone jest zwężeniem górnych dróg oddechowych przez otaczające tkanki oraz zmniejszoną podatnością płuc, spowodowaną często współistniejącą otyłością¹⁰⁰. W obecnej pracy istotne różnice dotyczą wyłącznie Fres przed lekiem i delta Fres, co trudno jednoznacznie zinterpretować. Wynikać to może z małej liczebności osób z OBPS i brakiem danych na temat stopnia ciężkości tego zaburzenia. Kwestia ta wymaga sprawdzenia w dalszych badaniach. Póki co, nie można określić szczególnego, praktycznego zastosowania IOS u chorych ze współistniejącym OBPS.

W przeprowadzonym badaniu oceniono także korelacje parametrów IOS ze spirometrycznymi stopniami ciężkości obturacji w POChP wg GOLD. Stwierdzone korelacje IOS z FEV1 pozwalały przypuszczać, że wyniki IOS wykażą taką zależność również w tej relacji. Ostatecznie obliczenia potwierdziły, że wszystkie badane parametry IOS, z wyjątkiem R20, istotnie korelowały ze stopniami POChP wg GOLD. W badaniu ECLIPSE wskazano na te same parametry, jako korelujące ze stopniami obturacji wg GOLD (2-4)¹¹⁴.

W obecnej pracy nie stwierdzono istotnych korelacji IOS z ilością zaostrzeń POChP i hospitalizacji z tego powodu. Dane dostępne w literaturze wskazują jednak, że Ax koreluje w istotnym stopniu z częstością zaostrzeń choroby^{89,115}. Różnica z danymi literaturowymi może wynikać z małej liczby zaostrzeń i hospitalizacji w badanej grupie.

6. Podsumowanie

W przeprowadzonym badaniu sprawdzono zmienność parametrów IOS w próbie rozkurczowej oraz przeanalizowano korelacje tych wyników z uzyskanymi w innych badaniach czynnościowych i skalach klinicznych. Wykazano szereg ciekawych powiązań i potencjalnych zastosowań oscylometrii impulsowej w ocenie czynnościowej chorych na POChP, m.in. różnice w zmienności parametrów IOS przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela między grupą dodatnią i ujemną, wyznaczono punkt odcięcia dla R5%w.n. odróżniający dodatnią i ujemną spirometryczną próbę rozkurczową, stwierdzono użyteczność IOS w ocenie hiperinflacji płuc i pułapki powietrznej, potwierdzono korelację parametrów IOS z dystansem pokonanym w 6MWT, desaturacjami w trakcie jego wykonywania i przerwaniem tego testu. Wykazano również związek między zmiennością parametrów IOS a wynikami skal klinicznych (CAT, mMRC, BODE).

Dobra korelacja parametrów IOS z innymi badaniami czynnościowymi i skalami klinicznymi, wskazuje na przydatność IOS w ocenie chorych na POChP. Trudno jednoznacznie stwierdzić, że IOS może być badaniem alternatywnym w stosunku do innych ocenianych tu badań czy parametrów klinicznych. Wszystko wskazuje jednak na to, że szczególnie u pacjentów, którzy nie są w stanie wykonać badań wymagających wysiłku lub koordynacji oddechowej, to właśnie IOS, w sposób niepełny, choć satysfakcjonujący, może być jedyną opcją wiarygodnej oceny czynnościowej, a po części

klinicznej, pacjenta z POChP. Dzięki IOS możliwe jest obiektywne określenie powiązania objawów pacjenta ze stanem dróg oddechowych.

IOS w połączeniu z innymi badaniami czynnościowymi (spirometria, BPG, DL_{CO}, 6MWT) oraz skalami klinicznymi (CAT, mMRC, BODE) może służyć pogłębionej ocenie zaawansowania i przebiegu POChP. IOS mogłaby stać się składową nową, wieloczynnikową skalą oceny pacjentów z POChP.

Na podstawie prezentowanych wyników oraz dostępnych danych literaturowych można wnioskować, że oscylometria impulsowa stanowi użyteczne narzędzie w ocenie czynnościowej chorych na POChP, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby. Tak rozumianą użyteczność tego badania można wykorzystać w codziennej praktyce klinicznej.

Ze względu na stosunkowo małą liczebność badanej grupy, na którą wpłynęła pandemia COVID-19, zasadne jest przeprowadzenie dalszych badań u chorych na POChP.

7. Wnioski

1. Oscylometria impulsowa wraz z próbą rozkurczową może być użytecznym narzędziem w diagnostyce i monitorowaniu chorych na POChP, szczególnie tych, którzy nie spełniają kryteriów poprawności wykonania spirometrii.
2. Oscylometria impulsowa może stanowić istotny element pogłębionej oceny czynnościowej chorych na POChP. Wyniki IOS korelując z wynikami bodypletyzmografii, DL_{CO}, 6MWT, pozwalają na wnioskowanie, w pewnym zakresie, o odchyleniach obecnych w tych testach, na podstawie nieprawidłowości stwierdzonych w IOS.
3. Zaburzenia czynnościowe występujące w IOS korelują z wybranymi wykładnikami klinicznymi przebiegu choroby, takimi jak skale CAT, mMRC, BODE oraz obecnością przewlekłej niewydolności oddechowej. Wskazuje to na dodatkowy potencjał diagnostyczny IOS.

8. Spis tabel, równań i rycin

8.1. Spis tabel:

Tabela 1 – Ocena charakteru i nasilenia objawów podmiotowych oraz ryzyka zaostrzeń wg GOLD.	14
Tabela 2 - Stopień ciężkości obturacji wg GOLD.	14
Tabela 3 - Skala BODE.	16
Tabela 4 - Skala nasilenia duszności mMRC (ang. modified Medical Research Council).	16
Tabela 5 - Stopniowanie ciężkości obturacji w zależności od FEV1 wg zaleceń PTChP ⁴¹	26
Tabela 6 - Stopniowanie zaburzeń VC wg zaleceń PTChP ⁴¹	26
Tabela 7 – Zalecany czas odstawienia leków rozszerzających oskrzela przed próbą rozkurczową wg ERS z 2019r..	27
Tabela 8 - Najważniejsze parametry pojemnościowe oraz objętościowe mierzone podczas bodypletyzmografii.	30
Tabela 9 - Klasyfikacja ciężkości restrykcji na podstawie TLC wg PTChP.	31
Tabela 10 - Charakterystyka całej badanej grupy.	41
Tabela 11 – Charakterystyka badanej grupy wg płci.	41
Tabela 12 – Wyniki pomiarów oscylometrycznych (przed i po podaniu salbutamolu) uzyskane w całej grupie badanej.	43
Tabela 13 - Wyniki pomiarów spirometrycznych (przed i po podaniu salbutamolu) uzyskane w badanej grupie.	43
Tabela 14 – Wyniki pomiarów spirometrycznych (przed i po podaniu salbutamolu) wg płci.	44
Tabela 15 – Parametry bodypletyzmoграфiczne (przed i po podaniu salbutamolu) oraz wynik DL _{CO} uzyskane w całej badanej grupie.	45
Tabela 16 – Porównanie parametrów bodypletyzmoграфicznych (przed i po podaniu salbutamolu) wg płci.	45
Tabela 17 – Wyniki zastosowanych skal oceny w grupie badanej.	46
Tabela 18 – Wyniki IOS w badanej grupie, dla których stwierdzono istotną statystycznie różnicę przed i po podaniu salbutamolu.	47
Tabela 19 – Wyniki IOS w grupie dodatkowej, dla których stwierdzono istotną statystycznie różnicę przed i po podaniu salbutamolu.	48

Tabela 20 - Wyniki IOS w grupy ujemnej, dla których stwierdzono istotną statystycznie różnicę przed i po podaniu salbutamolu.	50
Tabela 21 – Analiza ROC dla delta R5%w.n.	52
Tabela 22 – Analiza ROC dla delta R5%w.n.	53
Tabela 23 – Porównanie parametrów IOS wg płci, przed podaniem salbutamolu.....	54
Tabela 24 – Porównanie parametrów IOS wg płci, po podaniu salbutamolu.....	54
Tabela 25 – Istotne korelacje R5 (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami spirometrycznymi.	58
Tabela 26 – Istotne korelacje R5%w.n. (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami spirometrycznymi.	59
Tabela 27 – Istotne korelacje X5 (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami spirometrycznymi.	61
Tabela 28 – Istotne korelacje X5%w.n. (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami spirometrycznymi.	63
Tabela 29 – Istotne korelacje Ax (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami spirometrycznymi.	65
Tabela 30 – Istotne korelacje R5-R20 (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami spirometrycznymi.	66
Tabela 31- Istotne korelacje Fres (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami spirometrycznymi.	66
Tabela 32- Korelacje R5 (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami bodypletyzmografii oraz DL _{CO}	68
Tabela 33 – Korelacje R5%w.n. (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami bodypletyzmografii oraz DL _{CO}	69
Tabela 34 – Korelacje X5 (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami bodypletyzmografii oraz DL _{CO}	70
Tabela 35 – Korelacje X5%w.n. (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami bodypletyzmografii oraz DL _{CO}	71
Tabela 36 – Korelacje Ax (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami bodypletyzmografii oraz DL _{CO}	72
Tabela 37 – Korelacje R5-R20 (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami bodypletyzmografii oraz DL _{CO}	74
Tabela 38 – Korelacje Fres (przed i po podaniu salbutamolu) z parametrami bodypletyzmografii oraz DL _{CO}	77

Tabela 39 – Parametry IOS (przed i po podaniu salbutamolu) korelujące z dystansem pokonanym w 6MWT.....	79
Tabela 40 – Parametry IOS (przed i po podaniu salbutamolu) korelujące z desaturacjami w 6MWT.....	80
Tabela 41 – Porównanie wartości parametrów IOS (przed i po podaniu salbutamolu) w zależności od przerywania 6MWT.	81
Tabela 42 – Korelacje wartości parametrów IOS (przed i po podaniu salbutamolu) z punktacją w skali BODE.....	84
Tabela 43 – Korelacje IOS (przed i po podaniu salbutamolu) ze stopniami obturacji POChP wg GOLD.	86

8.2. Spis równań

Równanie 1 – wzór opisujący sposób obliczania podatności.	18
Równanie 2 – Sposób obliczania wskaźnika (pseudo) Tiffeneau.....	25
Równanie 3 - Prawo Boyle’a-Mariotte’a.....	29
Równanie 4 – Metoda obliczania TGV.	29
Równanie 5 – pierwsze prawo Ficka	32

8.3. Spis rycin

Rycina 1 – Skala nasilenia podstawowych objawów wynikających z POChP (COPD Assessment Test).	15
Rycina 2 - Przebieg krzywej dla reaktancji (czerwona linia)	19
Rycina 3 - Schemat interpretacji IOS wg H.J. Smith (2008r.)	20
Rycina 4 - Zapis krzywych oscylometrycznych przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela.	21
Rycina 5 - Objętości i pojemności płuc mierzone podczas spirometrii.....	24
Rycina 6 – Rozkład stopni obturacji oskrzeli wg GOLD chorych na POChP w grupie badanej.	42
Rycina 7 – Zmienność X5 przed i po podaniu salbutamolu w badanej populacji.....	47
Rycina 8 – Zmienność Ax przed i po podaniu salbutamolu w badanej populacji.....	47
Rycina 9 – Zmienność R5 przed i po podaniu salbutamolu w badanej populacji.	48
Rycina 10 – Zmienność R5-R20 przed i po podaniu salbutamolu w badanej populacji.....	48
Rycina 11 – Porównanie Ax przed i po podaniu salbutamolu w grupie dodatniej.....	49
Rycina 12 – Porównanie R5 przed i po podaniu salbutamolu w grupie dodatniej.....	49
Rycina 13 – R5%w.n. przed i po podaniu salbutamolu w grupie dodatniej.....	49

Rycina 14 – Zmienność R5-R20 przed i po podaniu salbutamolu w grupie dodatniej. .	49
Rycina 15 – Porównanie Ax przed i po podaniu salbutamolu w grupie ujemnej.....	50
Rycina 16 – Porównanie X5 przed i po podaniu salbutamolu w grupie ujemnej.....	50
Rycina 17 – Porównanie delt R5%w.n. między grupami pacjentów dodatnich i ujemnych.....	51
Rycina 18 – Analiza ROC dla różnicy pomiędzy procentami wartości należnych dla R5 przed i po podaniu salbutamolu (delta R5%w.n.) w celu rozróżnienia grupy dodatniej i ujemnej w odniesieniu do spirometrycznej próby rozkurczowej.	52
Rycina 19 – Analiza ROC dla różnicy pomiędzy R5-R20 przed i po podaniu salbutamolu (delta R5-R20) w celu rozróżnienia grupy dodatniej i ujemnej w odniesieniu do spirometrycznej próby rozkurczowej.	53
Rycina 20 – Wyniki R5 przed podaniem salbutamolu w zależności od płci.....	55
Rycina 22 – Wyniki R5 po podaniu salbutamolu w zależności od płci.	55
Rycina 21 – Wyniki R20 po podaniu salbutamolu w zależności od płci.	55
Rycina 23 – Wyniki R20 przed podaniem salbutamolu w zależności od płci.....	55
Rycina 24 – Wyniki R5-R20 przed podaniem salbutamolu w zależności od płci.....	56
Rycina 26 – Wyniki X5 przed podaniem salbutamolu w zależności od płci.	56
Rycina 28 – Wyniki X5%w.n. przed podaniem salbutamolu w zależności od płci.	56
Rycina 25 – Wyniki R5-R20 po podaniu salbutamolu w zależności od płci.	56
Rycina 27 – Wyniki X5 po podaniu salbutamolu w zależności od płci.	56
Rycina 29 – Wyniki X5%w.n. po podaniu salbutamolu w zależności od płci.	56
Rycina 30 – Wyniki Ax przed podaniem salbutamolu w zależności od płci.	57
Rycina 31 – Wyniki Ax po podaniu salbutamolu w zależności od płci.	57
Rycina 32 – Wyniki Fres przed podaniem salbutamolu w zależności od płci.	57
Rycina 33 – Wyniki Fres po podaniu salbutamolu w zależności od płci.	57
Rycina 34 – Korelacja FEV1%w.n. z R5 przed podaniem salbutamolu.	58
Rycina 35 – Korelacja FVC%w.n. z R5 przed podaniem salbutamolu.....	59
Rycina 36 – Korelacja FEV1%w.n. z R5%w.n. przed podaniem salbutamolu.....	60
Rycina 37 – Korelacja FVC%w.n. z R5%w.n. przed podaniem salbutamolu.....	60
Rycina 38 – Korelacja VC% w.n. z R5%w.n. przed podaniem salbutamolu.	61
Rycina 39 – Korelacja FVC% w.n. z X5 przed podaniem salbutamolu.....	62
Rycina 40 – Korelacja FEV1%w.n. z X5 przed podaniem salbutamolu.....	62
Rycina 41 – Korelacja VC%w.n. z X5 przed podaniem salbutamolu.	63
Rycina 42 – Korelacja FEV1%w.n. z X5%w.n. przed podaniem salbutamolu.....	64

Rycina 43 – Korelacja VC%wn. z X5%w.n. przed podaniem salbutamolu.....	64
Rycina 44 – Korelacja FEV1%w.n. z Ax przed podaniem salbutamolu.....	65
Rycina 45 – Korelacja FEV1%w.n. z Ax po podaniu salbutamolu.....	66
Rycina 46 – Korelacja FEV1%w.n. z Fres przed podaniem salbutamolu.....	67
Rycina 47 – Korelacja FEV1%w.n. z Fres po podaniu salbutamolu.....	67
Rycina 48 – Korelacja Rtot z R5 przed podaniem salbutamolu.	68
Rycina 49 – Korelacja Rtot z R5 po podaniu salbutamolu.	69
Rycina 50 – Korelacja RV%TLC z X5 przed podaniem salbutamolu.	70
Rycina 51 – Korelacja RV%TLC z X5 po podaniu salbutamolu.	71
Rycina 52 – Korelacja Rtot z Ax przed podaniem salbutamolu.....	72
Rycina 53 – Korelacja Rtot z Ax po podaniu salbutamolu.....	73
Rycina 54 – Korelacja RV%TLC z Ax przed podaniem salbutamolu.	73
Rycina 55 – Korelacja RV%TLC z Ax po podaniu salbutamolu.	74
Rycina 56 – Korelacja RV%TLC z R5-R20 przed podaniem salbutamolu.	75
Rycina 57 – Korelacja RV%TLC z R5-R20 po podaniu salbutamolu.	75
Rycina 58 – Korelacja Rtot z R5-R20 przed podaniem salbutamolu.	76
Rycina 59 – Korelacja Rtot z R5-R20 po podaniu salbutamolu.....	76
Rycina 60 – Korelacja RV%TLC z Fres przed podaniem salbutamolu.	77
Rycina 61 – Korelacja RV%TLC z Fres po podaniu salbutamolu.	78
Rycina 62 – Korelacja Rtot z Fres przed podaniem salbutamolu.....	78
Rycina 63 – Korelacja Rtot z Fres po podaniu salbutamolu.....	79
Rycina 64 – Różnice wartości Fres przed podaniem salbutamolu w zależności od przerwania 6MWT.....	81
Rycina 65 – Różnice wartości Fres po podaniu salbutamolu w zależności od przerwania 6MWT.....	81
Rycina 66 – Różnice wartości R5%w.n. przed podaniem salbutamolu w zależności od przerwania 6MWT.....	82
Rycina 67 – Różnice wartości R5%w.n. po podaniu salbutamolu w zależności od przerwania 6MWT.....	82
Rycina 68 – Różnice wartości R5 przed podaniem salbutamolu w zależności od przerwania 6MWT.....	82
Rycina 69 – Różnice wartości R5 po podaniu salbutamolu w zależności od przerwania 6MWT.....	82

Rycina 70 – Różnice wartości X5 przed podaniem salbutamolu w zależności od przerwania 6MWT.....	83
Rycina 71 – Różnice wartości X5 po podaniu salbutamolu w zależności od przerwania 6MWT.....	83
Rycina 72 – Różnice wartości Ax przed podaniem salbutamolu w zależności od przerwania 6MWT.....	83
Rycina 73 – Różnice wartości Ax po podaniu salbutamolu w zależności od przerwania 6MWT.....	83
Rycina 74 – Różnice wartości R5-R20 przed podaniem salbutamolu w zależności od przerwania 6MWT.....	84
Rycina 75 – Różnice wartości R5-R20 przed podaniem salbutamolu w zależności od przerwania 6MWT.....	84
Rycina 76 – Wyniki delta Fres w zależności od obecności OBPS.....	85
Rycina 77 – Wyniki Fres w zależności od obecności OBPS.....	85

Bibliografia

1. Gold Reports for Personal Use. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. Accessed November 27, 2019. <https://goldcopd.org/gold-reports/>
2. Forum of International Respiratory Societies, European Respiratory Society. *The Global Impact of Respiratory Disease.*; 2017.
3. Forum of International Respiratory Societies, European Respiratory Society. *The Global Impact of Respiratory Disease.*; 2017.
4. WHO | Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY). WHO. Accessed February 9, 2020. https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/
5. Kyu HH, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1859-1922. doi:10.1016/S0140-6736(18)32335-3
6. Wang F, Ni SS, Liu H. Pollutational haze and COPD: etiology, epidemiology, pathogenesis, pathology, biological markers and therapy. *J Thorac Dis*. 2016;8(1):E20-E30. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.62
7. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2014;35(1):71-86. doi:10.1016/j.ccm.2013.10.004
8. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:435-459. doi:10.1146/annurev.pathol.4.110807.092145
9. Durham AL, Adcock IM. The relationship between COPD and lung cancer. *Lung Cancer*. 2015;90(2):121-127. doi:10.1016/j.lungcan.2015.08.017
10. Güder G, Brenner S, Angermann CE, et al. GOLD or lower limit of normal definition? a comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study. *Respir Res*. 2012;13(1):13. doi:10.1186/1465-9921-13-13
11. van Dijk W, Tan W, Li P, et al. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV1/FVC in COPD: patient-reported outcomes from the CanCOLD cohort. *Ann Fam Med*. 2015;13(1):41-48. doi:10.1370/afm.1714
12. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34(3):648-654. doi:10.1183/09031936.00102509
13. pubmeddev, al CB et. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. - PubMed - NCBI. Accessed February 16, 2020. <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1oaxngs4005e9.han.ump.edu.pl/pubmed/14999112>

14. Medline ® Abstract for Reference 34 of “Chronic obstructive pulmonary disease: Prognostic factors and comorbid conditions” - UpToDate. Accessed February 11, 2020.
<http://han.ump.edu.pl/han/uptodatebazydanych/https/www.uptodate.com/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-prognostic-factors-and-comorbid-conditions/abstract/34>
15. Medline ® Abstract for Reference 40 of “Chronic obstructive pulmonary disease: Prognostic factors and comorbid conditions” - UpToDate. Accessed February 11, 2020.
<http://han.ump.edu.pl/han/uptodatebazydanych/https/www.uptodate.com/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-prognostic-factors-and-comorbid-conditions/abstract/40>
16. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet*. 2009;374(9691):704-711. doi:10.1016/S0140-6736(09)61301-5
17. Ab D, Aw B, Dh L, Jr BB. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol*. 1956;8(6):587-594. doi:10.1152/jappl.1956.8.6.587
18. Pulmonary mechanics by spectral analysis of forced random noise. Accessed June 23, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC301985/>
19. Vogel J, Smidt U. *Impulse Oscillometry: Analysis of Lung Mechanics in General Practice and the Clinic, Epidemiology and Experimental Research*. Pmi-Verlagsgruppe; 1994.
20. Tomalak W, Radliński J, Pawlik J, Latawier W, Pogorzelski A. Impulse oscillometry vs. body plethysmography in assessing respiratory resistance in children. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(1):50-54. doi:10.1002/ppul.20310
21. Impulse oscillometry in the assessment of children’s lung function. - Abstract - Europe PMC. Accessed June 23, 2020.
<https://europepmc.org/article/med/29983239>
22. Foy BH, Soares M, Bordas R, et al. Lung Computational Models and the Role of the Small Airways in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):982-991. doi:10.1164/rccm.201812-2322OC
23. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *European Respiratory Journal*. 2003;22(6):1026-1041. doi:10.1183/09031936.03.00089403
24. Desager KN, Cauberghs M, Naudts J, van de Woestijne KP. Influence of upper airway shunt on total respiratory impedance in infants. *Journal of Applied Physiology*. 1999;87(3):902-909. doi:10.1152/jappl.1999.87.3.902

25. Y S, As A, Av T, S V, Sp G, Sc G. Relating small airways to asthma control by using impulse oscillometry in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;129(3):671-678. doi:10.1016/j.jaci.2011.11.002
26. Smith H, Reinhold P, Goldman M. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *European Respiratory Monograph*. 2005;31. doi:10.1183/1025448x.00031005
27. Bednarek M, Grabicki M, Piorunek T, Batura-Gabryel H. Current place of impulse oscillometry in the assessment of pulmonary diseases. *Respir Med*. 2020;170:105952. doi:10.1016/j.rmed.2020.105952
28. Desiraju K, Agrawal A. Impulse oscillometry: The state-of-art for lung function testing. *Lung India*. 2016;33(4):410-416. doi:10.4103/0970-2113.184875
29. Brashier B, Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe (Sheff)*. 2015;11(1):57-65. doi:10.1183/20734735.020514
30. Desai U, Joshi JM. Impulse oscillometry. *Adv Respir Med*. 2019;87(4):235-238. doi:10.5603/ARM.a2019.0039
31. Komarow HD, Myles IA, Uzzaman A, Metcalfe DD. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(3):191-199. doi:10.1016/j.anai.2010.11.011
32. Marotta A, Klennert MD, Price MR, Larsen GL, Liu AH. Impulse oscillometry provides an effective measure of lung dysfunction in 4-year-old children at risk for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(2):317-322. doi:10.1067/mai.2003.1627
33. Oostveen E, Boda K, van der Grinten CPM, et al. Respiratory impedance in healthy subjects: baseline values and bronchodilator response. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1513-1523. doi:10.1183/09031936.00126212
34. Calogero C, Simpson SJ, Lombardi E, et al. Respiratory impedance and bronchodilator responsiveness in healthy children aged 2–13 years. *Pediatric Pulmonology*. 2013;48(7):707-715. doi:10.1002/ppul.22699
35. King GG, Bates J, Berger KI, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur Respir J*. 2020;55(2). doi:10.1183/13993003.00753-2019
36. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*. 2005;26(2):319-338. doi:10.1183/09031936.05.00034805
37. Hutchinson J. On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Med Chir Trans*. 1846;29:137-252. doi:10.1177/095952874602900113
38. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society

- Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70-e88. doi:10.1164/rccm.201908-1590ST
39. Pellegrino R. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*. 2005;26(5):948-968. doi:10.1183/09031936.05.00035205
 40. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-1343. doi:10.1183/09031936.00080312
 41. Boros P, Franczuk M, Wesołowski S. Zasady interpretacji wyników badania spirometrycznego. *Pneumonol Alergol Pol*. (72):19-28.
 42. Aaron SD, Dales RE, Cardinal P. How accurate is spirometry at predicting restrictive pulmonary impairment? *Chest*. 1999;115(3):869-873. doi:10.1378/chest.115.3.869
 43. Boros PW, Franczuk M, Wesolowski S. Value of spirometry in detecting volume restriction in interstitial lung disease patients. Spirometry in interstitial lung diseases. *Respiration*. 2004;71(4):374-379. doi:10.1159/000079642
 44. Dykstra BJ, Scanlon PD, Kester MM, Beck KC, Enright PL. Lung volumes in 4,774 patients with obstructive lung disease. *Chest*. 1999;115(1):68-74. doi:10.1378/chest.115.1.68
 45. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020, <http://www.ginasthma.org/>.
 46. Lorber DB, Kaltenborn W, Burrows B. Responses to isoproterenol in a general population sample. *Am Rev Respir Dis*. 1978;118(5):855-861. doi:10.1164/arrd.1978.118.5.855
 47. Watanabe S, Renzetti AD, Begin R, Bigler AH. Airway responsiveness to a bronchodilator aerosol. I. Normal human subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1974;109(5):530-537. doi:10.1164/arrd.1974.109.5.530
 48. Boni E, Corda L, Franchini D, et al. Volume effect and exertional dyspnoea after bronchodilator in patients with COPD with and without expiratory flow limitation at rest. *Thorax*. 2002;57(6):528-532. doi:10.1136/thorax.57.6.528
 49. Celli B, ZuWallack R, Wang S, Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest*. 2003;124(5):1743-1748. doi:10.1378/chest.124.5.1743
 50. Di Marco F, Milic-Emili J, Boveri B, et al. Effect of inhaled bronchodilators on inspiratory capacity and dyspnoea at rest in COPD. *Eur Respir J*. 2003;21(1):86-94. doi:10.1183/09031936.03.00020102
 51. Newton MF, O'Donnell DE, Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. *Chest*. 2002;121(4):1042-1050. doi:10.1378/chest.121.4.1042

52. O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *European Respiratory Journal*. 2004;23(6):832-840. doi:10.1183/09031936.04.00116004
53. DuBois AB, Botelho SY, Bedell GN, Marshall R, Comroe JH. A RAPID PLETHYSMOGRAPHIC METHOD FOR MEASURING THORACIC GAS VOLUME: A COMPARISON WITH A NITROGEN WASHOUT METHOD FOR MEASURING FUNCTIONAL RESIDUAL CAPACITY IN NORMAL SUBJECTS 1. *J Clin Invest*. 1956;35(3):322-326.
54. Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of The European Respiratory Society. *European Respiratory Journal*. 1995;8(3):492-506.
55. 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;6. doi:10.1038/srep37550
56. Papandrinopoulou D, Tzouda V, Tsoukalas G. Lung Compliance and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pulm Med*. 2012;2012. doi:10.1155/2012/542769
57. O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LK, Webb KA. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):109-115. doi:10.1164/ajrccm.155.1.9001298
58. Sinderby C, Spahija J, Beck J, et al. Diaphragm activation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1637-1641. doi:10.1164/ajrccm.163.7.2007033
59. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Fitzpatrick M, Webb KA. Exercise hypercapnia in advanced chronic obstructive pulmonary disease: the role of lung hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(5):663-668. doi:10.1164/rccm.2201003
60. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(5):770-777. doi:10.1164/ajrccm.164.5.2012122
61. Light RW, Mintz HM, Linden GS, Brown SE. Hemodynamics of Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease during Progressive Upright Exercise. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130(3):391-395. doi:10.1164/arrd.1984.130.3.391
62. O'Donnell DE, Laveneziana P. Physiology and consequences of lung hyperinflation in COPD. *European Respiratory Review*. 2006;15(100):61-67. doi:10.1183/09059180.00010002
63. Blakemore WS, Forster RE, Morton JW, Ogilvie CM. A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J Clin Invest*. 1957;36(1 Part 1):1-17. doi:10.1172/JCI103402

64. Modi P, Cascella M. Diffusing Capacity Of The Lungs For Carbon Monoxide. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2021. Accessed June 22, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556149/>
65. Chandan G, Cascella M. Gas Laws and Clinical Application. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2021. Accessed June 22, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546592/>
66. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *European Respiratory Journal*. 2017;49(1). doi:10.1183/13993003.00016-2016
67. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest*. 2001;119(1):256-270. doi:10.1378/chest.119.1.256
68. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *European Respiratory Journal*. 2014;44(6):1447-1478. doi:10.1183/09031936.00150414
69. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *European Respiratory Journal*. 2004;23(1):28-33. doi:10.1183/09031936.03.00034603
70. Six-minute-walk Test in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Minimal Clinically Important Difference for Death or Hospitalization - PubMed. Accessed July 7, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23262518/>
71. Nasuti G, Stuart-Hill L, Temple VA. The Six-Minute Walk Test for adults with intellectual disability: a study of validity and reliability. *J Intellect Dev Disabil*. 2013;38(1):31-38. doi:10.3109/13668250.2012.748885
72. Da R, Am B, Rs G, Gh G. Interpreting Small Differences in Functional Status: The Six Minute Walk Test in Chronic Lung Disease Patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. doi:10.1164/ajrccm.155.4.9105067
73. Puhan MA, Mador MJ, Held U, Goldstein R, Guyatt GH, Schünemann HJ. Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(3):637-643. doi:10.1183/09031936.00140507
74. Wise RA, Brown CD. Minimal clinically important differences in the six-minute walk test and the incremental shuttle walking test. *COPD*. 2005;2(1):125-129. doi:10.1081/copd-200050527
75. Puhan MA, Chandra D, Mosenifar Z, et al. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur Respir J*. 2011;37(4):784-790. doi:10.1183/09031936.00063810
76. An Official European Respiratory Society/American Thoracic Society Technical Standard: Field Walking Tests in Chronic Respiratory Disease - PubMed. Accessed July 5, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25359355/>

77. Cardone A, Radu-Loghin C. ENSP (European Network for Smoking and Tobacco Prevention). 20 years of Tobacco Control in Europe and its effort to reduce health inequalities. *J Health Inequal*. 2017;3(1):98-101. doi:10.5114/jhi.2017.69174
78. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511-522. doi:10.1183/09031936.05.00035005
79. Hall GL, Filipow N, Ruppel G, et al. Official ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for static lung volumes in individuals of European ancestry. *European Respiratory Journal*. 2021;57(3). doi:10.1183/13993003.00289-2020
80. Laszlo G. European standards for lung function testing: 1993 update. *Thorax*. 1993;48(9):873-876.
81. Singh D. Small Airway Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2017;80(4):317-324. doi:10.4046/trd.2017.0080
82. Wj A, Bj L. Relationships between impulse oscillometry, spirometry and dyspnoea in COPD. *J R Coll Physicians Edinb*. 2012;42(2):111-115. doi:10.4997/jrcpe.2012.204
83. Park JH, Lee JH, Kim HJ, et al. Usefulness of impulse oscillometry for the assessment of bronchodilator response in elderly patients with chronic obstructive airway disease. *Journal of Thoracic Disease*. 2019;11(4). doi:10.21037/jtd.2019.03.34
84. Saadeh C, Saadeh C, Cross B, Gaylor M, Griffith M. Advantage of impulse oscillometry over spirometry to diagnose chronic obstructive pulmonary disease and monitor pulmonary responses to bronchodilators: An observational study. *SAGE Open Medicine*. 2015;3:2050312115578957. doi:10.1177/2050312115578957
85. Borrill ZL, Houghton CM, Tal-Singer R, et al. The use of plethysmography and oscillometry to compare long-acting bronchodilators in patients with COPD. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;65(2):244-252. doi:10.1111/j.1365-2125.2007.03013.x
86. Forced oscillation using impulse oscillometry (IOS) provides objective responses to inhaled corticosteroids (ICS) in asthmatic patients when FEV1 fails to improve - ProQuest. Accessed June 29, 2021. <https://www.proquest.com/openview/e09e43015c90b41a0e27fcd202ab6736/1?pq-origsite=gscholar&cbl=105664>
87. Saadeh CK, Goldman M, Gaylor P, et al. Forced oscillation using impulse oscillometry (IOS) detects false negative spirometry in symptomatic patients with reactive airways. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;2 Supplement 1(111):S136. doi:10.1016/S0091-6749(03)80425-6
88. Milne S, Jetmalani K, Chapman DG, et al. Respiratory system reactance reflects communicating lung volume in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of*

- Applied Physiology*. 2019;126(5):1223-1231.
doi:10.1152/jappphysiol.00503.2018
89. Molino A, Simioli F, Stanziola AA, Mormile M, Martino M, D'Amato M. Effects of combination therapy indacaterol/glycopyrronium versus tiotropium on moderate to severe COPD: evaluation of impulse oscillometry and exacerbation rate. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2017;12(1):25. doi:10.1186/s40248-017-0105-4
 90. Williamson PA, Short PM, Clearie KL, et al. Paradoxical Trough Effects of Triple Therapy With Budesonide/Formoterol and Tiotropium Bromide on Pulmonary Function Outcomes in COPD. *CHEST*. 2010;138(3):595-604.
doi:10.1378/chest.10-0247
 91. Abe T, Setoguchi Y, Kono Y, et al. Effects of inhaled tiotropium plus transdermal tulobuterol versus tiotropium alone on impulse oscillation system (IOS)-assessed measures of peripheral airway resistance and reactance, lung function and quality of life in patients with COPD: A randomized crossover study. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2011;24(5):617-624.
doi:10.1016/j.pupt.2011.06.002
 92. Milne S, Hammans C, Watson S, Farah CS, Thamrin C, King GG. Bronchodilator Responses in Respiratory Impedance, Hyperinflation and Gas Trapping in COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018;15(4):341-349.
doi:10.1080/15412555.2018.1458217
 93. Borrill ZL, Houghton CM, Woodcock AA, Vestbo J, Singh D. Measuring bronchodilation in COPD clinical trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2005;59(4):379-384. doi:10.1111/j.1365-2125.2004.02261.x
 94. Kodgule R, Vanjare N, Rasam S, Bhosale S, Gupta Y, Salvi S. Correlation of spirometry with impulse oscillometry, body plethysmography and DLCO. *European Respiratory Journal*. 2013;42(Suppl 57). Accessed June 27, 2021.
https://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl_57/P3946
 95. Li LY, Yan TS, Yang J, et al. Impulse oscillometry for detection of small airway dysfunction in subjects with chronic respiratory symptoms and preserved pulmonary function. *Respir Res*. 2021;22(1):68. doi:10.1186/s12931-021-01662-7
 96. Zider AD, Wang X, Buhr RG, Sirichana W, Barjaktarevic IZ, Cooper CB. Reduced COPD Exacerbation Risk Correlates With Improved FEV1: A Meta-Regression Analysis. *Chest*. 2017;152(3):494-501.
doi:10.1016/j.chest.2017.04.174
 97. Schulz H, Flexeder C, Behr J, et al. Reference Values of Impulse Oscillometric Lung Function Indices in Adults of Advanced Age. *PLOS ONE*. 2013;8(5):e63366. doi:10.1371/journal.pone.0063366
 98. Garcia-Rio F, Lores V, Mediano O, et al. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(6):506-512.
doi:10.1164/rccm.200812-1873OC

99. Cooper CB. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *Am J Med.* 2006;119(10 Suppl 1):21-31. doi:10.1016/j.amjmed.2006.08.004
100. Kolsum U, Borrill Z, Roy K, et al. Impulse oscillometry in COPD: identification of measurements related to airway obstruction, airway conductance and lung volumes. *Respir Med.* 2009;103(1):136-143. doi:10.1016/j.rmed.2008.07.014
101. D'Ascanio M, Viccaro F, Calabrò N, et al. Assessing Static Lung Hyperinflation by Whole-Body Plethysmography, Helium Dilution, and Impulse Oscillometry System (IOS) in Patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:2583-2589. doi:10.2147/COPD.S264261
102. Jeanes C, Brockwell C, Clark A, Wilson A. Relationship between patient pulmonary function, exercise capacity and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *European Respiratory Journal.* 2012;40(Suppl 56). Accessed June 27, 2021. https://erj.ersjournals.com/content/40/Suppl_56/P863
103. Kundu. Correlation of six minute walk test with spirometric indices in chronic obstructive pulmonary disease patients: A tertiary care hospital experience. Accessed June 27, 2021. <https://www.jacpjournals.org/article.asp?issn=2320-8775;year=2015;volume=3;issue=1;spage=9;epage=13;aulast=Kundu>
104. Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, Gallego B, Celli BR. Inspiratory Capacity, Dynamic Hyperinflation, Breathlessness, and Exercise Performance during the 6-Minute-Walk Test in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(6):1395-1399. doi:10.1164/ajrccm.163.6.2003172
105. Yoshii N, Kanazawa H, Yamada K, et al. Prediction of exercise capacity using impulse oscillation system in patients with COPD. *European Respiratory Journal.* 2013;42(Suppl 57). Accessed June 27, 2021. https://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl_57/P798
106. Moreira MÂF, Medeiros GA de, Boeno FP, Sanches PRS, Silva DP da, Müller AF. Oxygen desaturation during the six-minute walk test in COPD patients*. *J bras pneumol.* 2014;40:222-228. doi:10.1590/S1806-37132014000300004
107. Casanova C, Cote C, Marin JM, et al. Distance and Oxygen Desaturation During the 6-min Walk Test as Predictors of Long-term Mortality in Patients With COPD. *Chest.* 2008;134(4):746-752. doi:10.1378/chest.08-0520
108. Waatevik M, Johannessen A, Real FG, et al. Oxygen desaturation in 6-min walk test is a risk factor for adverse outcomes in COPD. *European Respiratory Journal.* 2016;48(1):82-91. doi:10.1183/13993003.00975-2015
109. Yamamoto A, Shirai T, Hirai K, et al. Oscillometry as a Predictor of Exercise Tolerance in COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2020;17(6):647-654. doi:10.1080/15412555.2020.1844176

110. Huang WC, Wu MF, Chen HC, Hsu JY. Features of COPD patients by comparing CAT with mMRC: a retrospective, cross-sectional study. *npj Prim Care Resp Med*. 2015;25(1):1-7. doi:10.1038/npjpcrm.2015.63
111. Ghobadi H, Ahari SS, Kameli A, Lari SM. The Relationship between COPD Assessment Test (CAT) Scores and Severity of Airflow Obstruction in Stable COPD Patients. *Tanaffos*. 2012;11(2):22-26.
112. Budweiser S, Jörres RA, Pfeifer M. Treatment of respiratory failure in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(4):605-618.
113. Abdeyrim A, Li N, Shao L, et al. What can impulse oscillometry and pulmonary function testing tell us about obstructive sleep apnea: a case-control observational study? *Sleep Breath*. 2016;20(1):61-68. doi:10.1007/s11325-015-1185-z
114. Crim C, Celli B, Edwards LD, et al. Respiratory system impedance with impulse oscillometry in healthy and COPD subjects: ECLIPSE baseline results. *Respiratory Medicine*. 2011;105(7):1069-1078. doi:10.1016/j.rmed.2011.01.010
115. Wei X, Shi Z, Cui Y, et al. Impulse oscillometry system as an alternative diagnostic method for chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(46):e8543. doi:10.1097/MD.00000000000008543



UNIwersYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIwersYTECIE MEDYCZNYM
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Stomatologicum
ul. Bukowska 70
60-812 Poznań

tel. (+48 61) 854 73 36
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 157/18

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarzy i lekarzy dentysty (t.j. Dz. U. z 2017, poz. 125 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 (t.j. Dz. U. z 2016, poz. 2142 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); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2016 r. I w sprawie wzorów wniosków związanych z badaniem klinicznym wyrobu medycznego lub aktywnego wyrobu medycznego do implantacji oraz wysokości opłat za złożenie tych wniosków (Dz. U. z 2016 r., poz. 208); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (t.j. Dz. U. z 2017r. poz. 211, 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); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (t.j. Dz. U. z 2016 r., poz. 1718); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenia 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 oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 01 lutego 2018 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu:

prof. dr hab. med. Halina Batura-Gabryel

Miejsce prowadzenia badań:

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

Główny badacz: lek. med. Marcin Bednarek

Temat badań:

„Przydatność oscylometrii impulsowej w ocenie czynnościowej chorych na POChP”.

Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku

Przewodniczący Komisji

prof. zw. dr hab. med. Paweł Chęciński