

lek. Tomasz Urbankowski

**Ocena wartości diagnostycznej różnych metod pomiaru oporu dróg
oddechowych w diagnostyce nadreaktywności oskrzeli przy użyciu
próby prowokacyjnej z metacholiną**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych
w zakresie medycyny - streszczenie**

Promotor: dr hab. n. med. Tadeusz Przybyłowski

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny



**Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą I Wydziału Lekarskiego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Tomasz Urbankowski
lek. 2962952

Warszawa 2018

dr hab. n. med. Tadeusz Przybyłowski
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista chorób płuc
6173707

Wstęp

Nadreaktywność oskrzeli (BHR – *bronchial hyperresponsiveness*) to nadmierna skłonność do zwężania się światła oskrzeli w odpowiedzi na bodźce, które u osób zdrowych nie wywołują takiej reakcji. Typowym wskazaniem do wykonania testu nadreaktywności oskrzeli jest istotne podejrzenie astmy, przy braku potwierdzenia lub jednoznacznego wykluczenia choroby za pomocą spirometrii z próbą rozkurczową. Test nadreaktywności oskrzeli z metacholiną (MCT – *methacholine challenge test*) polega na inhalowaniu przez osobę badaną kolejnych roztworów metacholiny o podwójnie wzrastającym stężeniu i ocenie zmian pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej (FEV_1 – *forced expiratory volume in 1 s*) za pomocą spirometrii. U części chorych wykonanie prawidłowych i powtarzalnych manewrów natężonego wdechu i wydechu w czasie badania spirometrycznego jest niemożliwe. W zaburzeniach wentylacyjnych typu obturacyjnego ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe związane jest między innymi ze wzrostem ich oporu. Opór dróg oddechowych mierzy się podczas spokojnego oddychania, pomiar nie wymaga wykonywania natężonych manewrów oddechowych.

Cel pracy

Głównym celem pracy było porównanie różnych metod oceny odpowiedzi dróg oddechowych na metacholinę w teście nadreaktywności oskrzeli: standardowej oceny badaniem spirometrycznym oraz oceny za pomocą trzech metod pomiaru oporu dróg oddechowych: techniki wymuszonych oscylacji (FOT – *forced oscillation technique*), pletyzmografii oraz techniki okluzji.

Material i metody

Do badania włączono 43 osoby zakwalifikowane do wykonania testu nadreaktywności oskrzeli z powodu podejrzenia astmy, w celu diagnostyki duszności o niejasnej etiologii lub przewlekłego kaszlu. W porównaniu z klasycznym protokołem MCT, obejmującym jedynie wykonanie spirometrii po inhalacji kolejnych roztworów, dokonano modyfikacji schematu badania polegającej na uwzględnieniu dodatkowo pomiaru parametrów oporu dróg oddechowych za pomocą trzech metod:

- FOT – opór oraz reaktancja dróg oddechowych mierzone z zastosowaniem częstotliwości 5 Hz, 10 Hz i 15 Hz (odpowiednio R_{FOT_5Hz} , R_{FOT_10Hz} , R_{FOT_15Hz} , X_{FOT_5Hz} , X_{FOT_10Hz} , X_{FOT_15Hz}),
- pletyzmografii – opór (R_{aw}), swoisty opór (sR_{aw}), przewodność (G_{aw}), swoista przewodność (sG_{aw})
- techniki okluzji – opór (R_{INT})

Wyniki

U 26 (60,5%) pacjentów wynik testu nadreaktywności oskrzeli był dodatni – obserwowano obniżenie FEV_1 o co najmniej 20% wartości wyjściowej – grupa R. U pozostałych 17 (39,5%) rozpoznano prawidłową reaktywność oskrzeli (zmiana $FEV_1 < 20\%$ wartości wyjściowej) – grupa NR. W chwili zakończenia badania w grupie R oprócz istotnego obniżenia FEV_1 (mediana -25,5%, IQR -27,9% – -22,5%) obserwowano również istotnie zmniejszenie G_{aw} , sG_{aw} , X_{FOT_10Hz} i X_{FOT_15Hz} oraz zwiększenie R_{FOT_10Hz} , R_{FOT_15Hz} , R_{aw} , sR_{aw} i R_{INT} . W grupie NR, po inhalacji ostatniego stężenia metacholiny FEV_1 była również istotnie niższa niż na początku badania (mediana -11,4%, IQR -15,3% – -9%), zmniejszeniu uległo G_{aw} i sG_{aw} , zwiększyło się R_{FOT_10Hz} , R_{FOT_15Hz} , R_{aw} , sR_{aw} i R_{INT} . Porównując grupy R i NR zaobserwowano, że w chwili zakończenia badania obniżenie FEV_1 , G_{aw} , X_{FOT_10Hz} i X_{FOT_15Hz} oraz zwiększenie R_{FOT_10Hz} było istotnie większe w grupie R w porównaniu z grupą NR. Pomędzy obydwoma grupami nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w dynamice zmiany oporu dróg oddechowych mierzonego techniką okluzji (R_{INT}).

Najbardziej zadowalające połączenie czułości i swoistości w przewidywaniu obniżenia FEV_1 o $\geq 20\%$ na każdym etapie MCT obserwowano dla następujących punktów odcięcia: zwiększenie sR_{aw} o co najmniej 45% wartości wyjściowej (czułość 80,8%, swoistość 66,7%), obniżenie sG_{aw} o co najmniej 35% wartości wyjściowej (czułość 76,9%, swoistość 75,3%), zwiększenie R_{INT} o co najmniej 35% wartości wyjściowej (czułość 76,9%, swoistość 78,1%). W analizie krzywych ROC oceniających zmianę wykładników oporu dróg oddechowych w charakterze predyktora obniżenia FEV_1 o $\geq 20\%$, najwyższe wartości pola pod krzywą (AUC) obserwowano kolejno dla: R_{INT} (AUC = 0,85), R_{FOT_15Hz} (AUC = 0,84), sG_{aw} (AUC = 0,83), sR_{aw} (AUC = 0,82), R_{aw} (AUC = 0,82), R_{FOT_10Hz} (AUC = 0,82), G_{aw} (AUC = 0,82), X_{FOT_15Hz} (AUC = 0,78), X_{FOT_10Hz} (AUC = 0,7), R_{FOT_5Hz} (AUC = 0,55), X_{FOT_5Hz} (AUC = 0,54).

Podczas MCT u 35 (81,4%) pacjentów z całej grupy obserwowano pojawienie się objawów mogących odpowiadać obturacji oskrzeli (kaszel, świszczący oddech, duszność lub ucisk w klatce piersiowej). Porównując wyjściową wartość FEV_1 oraz zmierzoną w momencie wystąpienia objawów klinicznych sugerujących obturację nie obserwowano istotnych różnic zarówno dla całej badanej grupy, jak i podgrup R i NR. W grupie R obserwowano istotne różnice pomiędzy wartościami początkowymi większości parametrów mierzonych FOT, pletyzmografią i techniką okluzji a wartościami zmierzonymi w momencie wystąpienia objawów klinicznych. W grupie NR stwierdzono istotne obniżenie X_{FOT_15Hz} i sG_{aw} oraz wzrost R_{aw} i R_{INT} w momencie wystąpienia objawów klinicznych w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

Wnioski:

Podczas testu nadreaktywności oskrzeli dochodzi do istotnej zmiany FEV_1 oraz oporu dróg oddechowych zarówno u pacjentów z dodatnim wynikiem badania (obniżenie FEV_1 o $\geq 20\%$ wartości wyjściowej), jak i u pacjentów, u których wynik badania wskazuje na prawidłową reaktywność oskrzeli (zmiana $FEV_1 < 20\%$ wartości wyjściowej). W grupie pacjentów z cechami nadreaktywności oskrzeli występuje istotnie większe obniżenie nie tylko FEV_1 , lecz także X_{FOT_10Hz} , X_{FOT_15Hz} i G_{aw} oraz istotnie większy wzrost wartości R_{FOT_10Hz} podczas MCT w odniesieniu do osób z prawidłową reaktywnością oskrzeli. W przypadku opracowania powszechnie akceptowalnych punktów odcięcia zmiany parametrów oporu dróg oddechowych, wykazanie nadmiernej reaktywności na metacholinę za pomocą wzrostu oporu dróg oddechowych, w kontekście całości obrazu klinicznego, mogłoby przemawiać za rozpoznaniem astmy i stanowić uzasadnienie włączenia leczenia kontrolującego przebieg choroby. Występowanie objawów ze strony układu oddechowego podczas MCT pomimo braku istotnego obniżenia FEV_1 i stwierdzenie towarzyszącej temu istotnej zmiany oporu dróg oddechowych sugerują, iż ocena reaktywności oskrzeli jedynie na podstawie zmian FEV_1 może być niewystarczająca.