

Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum  
Wydział Lekarski

Beata Kusak

Analiza kliniczna dzieci z wiotkością dróg oddechowych

*Praca doktorska*

Promotor: prof. dr hab. Grzegorz Lis

Pracę wykonano w Katedrze Pediatrii, Klinice Chorób Dzieci UJ CM  
Kierownik jednostki dr hab. Przemko Kwinta prof. UJ

Kraków, 2020 rok

## SPIS TREŚCI

1. Wstęp	
1.1. Wiotkość dróg oddechowych .....	3
1.2. Badania czynnościowe płuc (spirometria, oscylometria impulsowa, próba rozkurczowa, test wysiłkowy) .....	12
1.3. Dostępne dane na temat badań czynnościowych płuc u dzieci z WDO .....	17
2. Uzasadnienie oraz założenia i cel pracy	
2.1. Uzasadnienie podjęcia badań .....	19
2.2. Założenia i cele badania .....	19
3. Metodyka badania	
3.1. Plan badania – kryteria kwalifikacji do badania, opis przebiegu badania .....	21
3.2. Narzędzia badawcze .....	23
3.3. Analizowane zmienne i metody statystyczne .....	25
4. Wyniki	
4.1. Charakterystyka badanej populacji .....	28
4.2. Badanie ankietowe .....	32
4.3. Wyniki badań czynnościowych płuc .....	39
4.4. Test wysiłkowy .....	46
4.5. Związek pomiędzy czynnikami, objawami klinicznymi u dzieci w pierwszym roku po ustaleniu rozpoznania WDO a stanem klinicznym w okresie szkolnym .....	50
5. Dyskusja .....	52
6. Wnioski .....	68
7. Streszczenie .....	72
8. Piśmiennictwo .....	77
9. Załączniki	
Załącznik nr 1. Kwestionariusz wywiadu .....	84
Załącznik nr 2. Ankieta .....	85
Załącznik nr 3. Ankieta telefoniczna .....	89

## Wykaz stosowanych skrótów

WDO	- wiotkość dróg oddechowych
TM	- tracheomalacja, wiotkość tchawicy
BM	- bronchomalacja, wiotkość oskrzela
TBM	- tracheobronchomalacja, wiotkość tchawicy i oskrzeli
FB	- giętka bronchoskopia
BAL	- płukanie oskrzelowo- pęcherzykowe
BALF	- popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe
PBB	- przewlekające się bakteryjne zapalenie oskrzeli
FEV1	- natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
FVC	- natężona pojemność życiowa
FEV1%FVC	- procent natężonej pojemności życiowej, jaki pacjent jest w stanie wydmuchać w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu
PEF	- szczytowy przepływ wydechowy
FEF	- natężony przepływ wydechowy
FEF25/75	- natężony przepływ wydechowy między 25% i 75% FVC
FEF50	- natężony przepływ wydechowy w chwili, gdy 50% FVC zostało usunięte z płuc
FEF75	- natężony przepływ wydechowy w chwili, gdy 75% FVC zostało usunięte z płuc
$\Delta\%$ FEV1	- względna zmiana parametru FEV1 wyrażona w procentach
IOS	- oscylometria impulsowa
R5	- opór dróg oddechowych przy częstotliwości fali dźwiękowej 5 Hz
R20	- opór dróg oddechowych przy częstotliwości fali dźwiękowej 20 Hz
X5	- reaktancja przy częstotliwości fali dźwiękowej 5 Hz
$\Delta\%$ R5	- względna zmiana parametru R5 wyrażona w procentach
%wn	- odsetek wartości należnej
SD	- odchylenie standardowe
SR	- liczba odchyłeń standardowych
RR	- ryzyko względne
OR	- iloraz szans
95%CI	- 95% przedział ufności
Q1- Q3	- rozstęp kwartyłowy

## 1. Wstęp

Wiotkość dróg oddechowych (WDO) (tracheomalacja, bronchomalacja, tracheobronchomalacja) jest częstą wadą układu oddechowego u dzieci. Częstość występowania WDO szacuje się na poziomie 1 na 2100 - 2500 dzieci (1). W ostatnich latach w związku z większą dostępnością giętkiej bronchoskopii przybywa małych pacjentów z takim rozpoznaniem. Analiza retrospektywna pacjentów z WDO w połączeniu z aktualną oceną kliniczną może być wiarygodnym źródłem informacji na temat odległych w czasie następstw WDO, a w szczególności stanu czynnościowego układu oddechowego. Pozwoli to na przygotowanie uzasadnionych klinicznie zaleceń zarówno dla rodziców dzieci z WDO, jak i lekarzy diagnozujących i leczących tych pacjentów. Szczególny nacisk należy położyć na konieczność różnicowania WDO z astmą.

### 1.1. Wiotkość dróg oddechowych

#### *Definicja, podział*

Wiotkość tchawicy (tracheomalacja, TM) jest definiowana jako osłabienie ścian tchawicy i podtrzymujących chrząstek prowadzące do zwiększonej podatności i zapadania się ściany tchawicy w czasie wydechu. Jeśli zmiany te dotyczą jednocześnie początkowych odcinków oskrzeli głównych mówimy o wiotkości tchawicy i oskrzeli (tracheobronchomalacja, TMB).

Wiotkość oskrzela (bronchomalacja, BM) jest definiowana jako dynamiczna deformacja światła oskrzela głównego prawego lub lewego lub/i ich podziałów na poziomie płatów lub segmentów.

Wiotkość dróg oddechowych może być wrodzona (określana również jako pierwotna) w przebiegu chorób związanych z nieprawidłową budową chrząstek lub w połączeniu z innymi chorobami wrodzonymi, jak np. atrezja przełyku z przetoką przełykowo-tchawiczą lub nabyta (określana również jako wtórna) na skutek przedłużonej intubacji, infekcji, przewlekłego stanu zapalnego lub znaczącego ucisku na drogi oddechowe z zewnątrz. Ten ucisk na drogi oddechowe może być wywołany m.in. przez duże naczynia (łuk aorty, tętnica płucna, tętnica bezimienna), powiększony lewy przedsionek serca, guzy/cysty (2).

#### *Etiopatogeneza*

Etiopatogeneza WDO nadal nie jest znana. Przypuszcza się, że postaci pierwotne TM są związane z nieprawidłową ekspresją genów odpowiedzialnych za prawidłowe tworzenie, a

następnie kształtowanie się chrząstek. W badaniu histopatologicznym wycinków z wiotkich tchawic stwierdza się zmniejszony stosunek elementów chrzęstnych do mięśniowych oraz większą długość poprzecznych włókien mięśniowych (3).

Odrębną etiopatogenezę ma postać TM związana z atrezią przełyku z przetoką przełykowo-tchawiczą. U jej podłoża leży nieprawidłowy podział prajelita w okresie embrionalnym, za czym przemawia obecność włókien mięśniowych i komórek nabłonkowych przełyku w obrębie części błoniastej tchawicy. Tchawica tych pacjentów charakteryzuje się obecnością chrząstek w kształcie „U” (normalnie kształt „C”) oraz względnie szerszą częścią błoniastą. Dodatkowym mechanizmem prowadzącym do powstania TM jest ucisk na ścianę rozwijającej się tchawicy wywierany przez poszerzony zarośnięty dystalny koniec przełyku. Postuluje się również utratę prawidłowego ciśnienia wewnątrz-tchawiczego *in utero* (4).

Postacie wtórne TM powstają na skutek degeneracji/ uszkodzenia uprzednio prawidłowych chrząstek na skutek ich ucisku z zewnątrz.

WDO jest zmianą dynamiczną, stopień zapadania się ściany tchawicy, oskrzeli będzie nasilać się w sytuacjach, gdy ciśnienie wewnątrztorakalne przewyższa ciśnienie panujące w drogach oddechowych, a więc przy natężonym wydechu, w czasie kaszlu, wysiłku fizycznego, czy podczas próby Valsalvy. U niemowląt takie warunki powstaną zwłaszcza w czasie jedzenia, płaczu czy śmiechu (2).

### *Objawy*

Nie ma objawów patognomicznych dla WDO. Symptomatologia tego schorzenia bywa różnorodna. Boogaard i wsp. w swoim opracowaniu oszacowali wartość predykcji dodatniej podejrzenia WDO wysuwanego przez pulmonologa dziecięcego na podstawie wywiadu, badania fizykalnego i badań czynnościowych płuc na 73% (przypadki potwierdzone badaniem giętkim bronchoskopem). Z drugiej strony, u 52% pacjentów kwalifikowanych do bronchoskopii, u których pulmonolog dziecięcy nie wysuwał podejrzenia WDO, ustalono takie rozpoznanie (1).

WDO należy podejrzewać w sytuacji stale występujących lub przedłużających się objawów ze strony układu oddechowego. Najczęściej są to: przewlekły kaszel (suchy lub wilgotny), nawracające świsty/świszczący oddech, głośny/”charczący” oddech, nawrotowa duszność, nawracające infekcje dolnych dróg oddechowych, ograniczona tolerancja wysiłku fizycznego (1). Wśród innych wymienia się także: stridor, nie poddające się leczeniu zapalenia płuc,

zmiany niedodmowe na rtg klatki piersiowej (5). U pacjentów z ciężką postacią WDO mogą występować objawy zagrażające życiu, takie jak bezdechy, epizody sinicy, bradykardia (2). Zestawienie objawów i częstości ich występowania (wg doniesień różnych autorów) przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Występowanie objawów wiotkości dróg oddechowych (WDO) wg różnych autorów

	Masters i wsp. 2002r (6)	Yalcin i wsp. 2005r (5)	Boogaard i wsp. 2005r (1)	Pan i wsp. 2014r (7)	Moore i wsp. 2012r (8)
Rodzaj badania	Analiza retrospektywna	Analiza retrospektywna	Analiza retrospektywna	Analiza retrospektywna	Obserwacja prospektywna
Liczebność grupy	n= 299	n=34	n= 96	n= 459	n= 19
Wiek mediana [Q1-Q3]	9 m-cy [1 dzień –2 lata]	9 m-cy [1,5 mc – 5 lat]	4,3 lata [0 – 17 lat]	1 mc – 8 lat	9,4 lat [7,6 – 14,3 lat]
Choroby współwystępujące	tak 8%	tak 38%	nie	tak (?)	nie
Świszczący oddech	43,4%	41%	49%	93%	47,6%
Przewlekły kaszel	11,7%	18%	83%	99%	21,1%
Duszność	-	-	59%	18%	-
Stridor	42,5%	3%	18%	1%	26,8%
Nawracające infekcje dróg oddechowych	-	26%	63%	-	-
Nietolerancja wysiłku fizycznego	-	-	35%	-	63,4%
(?) brak informacji w artykule; „-” brak oceny objawu w artykule					

Różnice w częstości występowania poszczególnym objawów są znaczące. Wynika to prawdopodobnie z różnic wiekowych opisywanych grup, jak i częstości występowania chorób towarzyszących u badanych pacjentów (wrodzonych wad serca, zdefiniowanych zespołów i asocjacji, chromosomopatii).

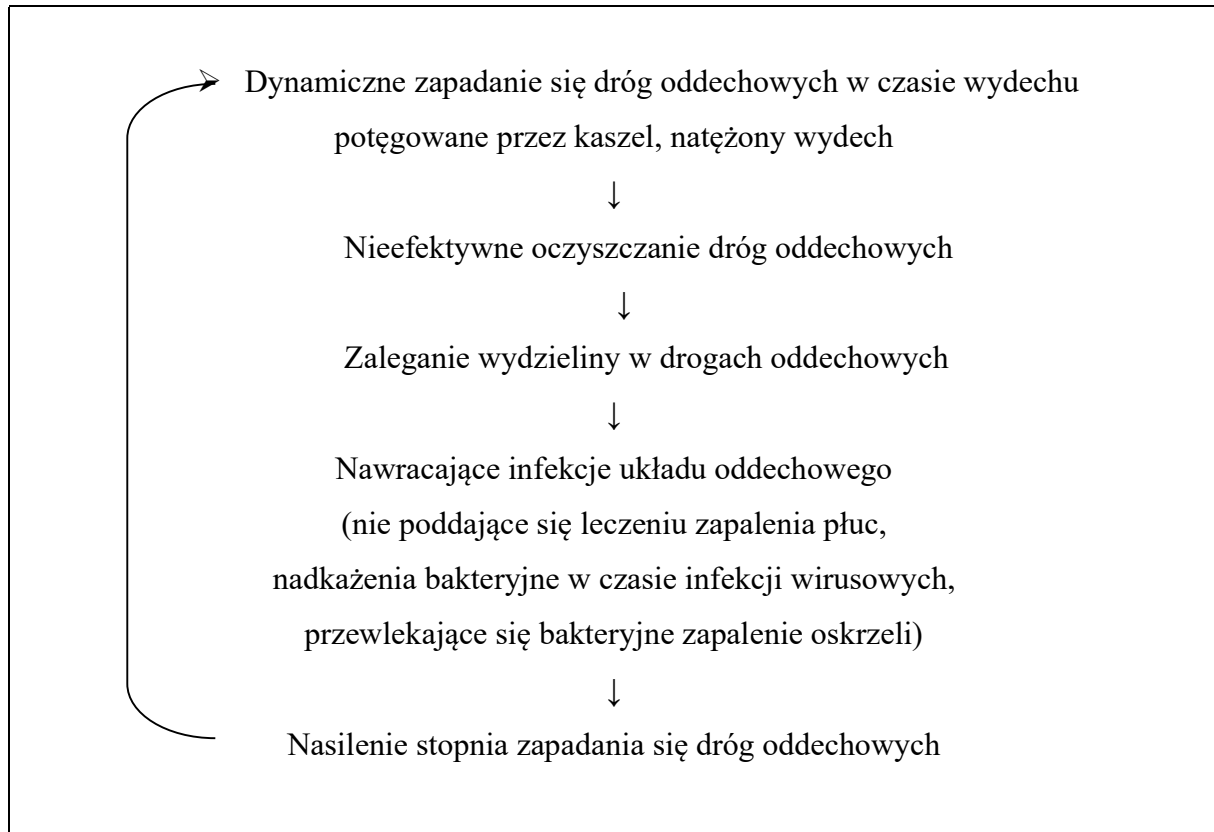
Na szczególną uwagę wśród objawów związanych z WDO zasługuje kaszel. U prawie połowy pacjentów z TM kaszel ma charakterystyczne brzmienie (1-2). Określenia używane do opisu tego kaszlu w języku angielskim to: *brassy, sea lion like, seal-like bark, barking, vibratory, of unusual quality*. W języku polskim możemy znaleźć ich odpowiedniki: charczący, metaliczny, dudniący, wibrujący, szczekający, głęboki „jak ze studni”, dziwaczy, zwracający uwagę osób trzecich. O ile dobranie odpowiedniego słowa może nastręczać trudności, o tyle zidentyfikowanie takiego kaszlu przez lekarza specjalistę jest łatwiejsze i może ukierunkować na właściwe rozpoznanie. Chang i wsp. wykazali w swoim badaniu (9), że jeśli specjalista rozpoznaje ten charakterystyczny „tchawiczy” kaszel u pacjenta, to istnieje duże prawdopodobieństwo, że pacjent faktycznie ma WDO (swoistość objawu 0,81, wartość predykcyjna ujemna 0,84, dodatni współczynnik prawdopodobieństwa 3,12). Brzmienie kaszlu powstającego w wiotkich drogach oddechowych jest prawdopodobnie związane z wibracją części błoniastej tchawicy, która jest przenoszona na jej ścianę przednią. „Charczący” odgłos jest związany z zaleganiem nawet niewielkiej ilości wydzieliny, która na skutek upośledzonego mechanizmu oczyszczania dróg oddechowych jest trudna do odkrztuszenia przez pacjenta. Zalegająca wydzielina jest dodatkowym bodźcem potęgującym kaszel (2, 10–12).

Część objawów związanych z WDO takich jak nie poddające się leczeniu zapalenia płuc, nawrotowe infekcje dolnych dróg oddechowych ma charakter wtórny. Objawy te są następstwem upośledzonego mechanizmu oczyszczania dróg oddechowych (ryc.1) (2, 13).

Aktualnie badaniem zagadnieniem pozostaje związek WDO (w szczególności bronchomalacji) z przewlekającym się bakteryjnym zapaleniem oskrzeli (PBB). Wśród pacjentów z rozpoznaniem PBB stwierdza się wysoki odsetek rozpoznania wiotkości dróg oddechowych (41% - 75%) (14–17). Przypuszcza się, że WDO jest czynnikiem ryzyka wystąpienia przewlekającego się zapalenia w mechanizmie upośledzonego oczyszczania dróg oddechowych (ryc. 1). Z drugiej jednak strony, trwający przewlekły stan zapalny może przyczynić się do wystąpienia wtórnej wiotkości dróg oddechowych. Dotychczasowe

obserwacje nie rozstrzygają kierunku związku przyczynowo-skutkowego obu tych schorzeń (18, 19).

Rycina 1. Schemat upośledzonego mechanizmu oczyszczania dróg oddechowych w WDO



Przewlekłe objawy ze strony układu oddechowego, takie jak świszczący oddech, nietolerancja wysiłku fizycznego, kaszel po wysiłku fizycznym, przewlekły kaszel występują także w zdecydowanie bardziej powszechnej jednostce chorobowej, a mianowicie w astmie. Wielu autorów zajmujących się zagadnieniem WDO podkreśla podobieństwo obu jednostek chorobowych. Wykazano wysoki odsetek (28% - 47%) rozpoznania WDO u pacjentów z nie poddającą się terapii „astmą” (20–22). Z drugiej strony, nawet pomimo ustalonego rozpoznania WDO, nadal stosowane były leki przeciwastmatyczne (8). Odsetek pacjentów z WDO otrzymujących leczenie przeciwastmatyczne sięgał nawet 31-73% (1, 8, 20).

### *Rozpoznanie*

W celu ustalenia rozpoznania WDO konieczne jest uwidocznienie nadmiernego zapadania się dróg oddechowych w fazie wydechu. Nie ma uniwersalnego „złotego standardu diagnostycznego” dla WDO. Najczęściej rozpoznanie WDO ustalane jest na podstawie obrazu



uzyskanego w trakcie giętkiej bronchoskopii. WDO może być również zarejestrowana przy użyciu takich badań obrazowych jak: tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny czy fluoroskopia (19).

Tomografia komputerowa cechuje się wysoką czułością i swoistością w trafności diagnozowania WDO, porównywalną do giętkiej bronchoskopii (odpowiednio 96,3% i 97,2%) (23). Badanie TK powinno być wykonane sekwencyjnie - w fazie końcowo-wdechowej oraz końcowo-wydechowej, aby możliwe było wykazanie zmienności drożności dróg oddechowych w cyklu oddechowym. Dzięki temu badaniu otrzymujemy również obrazowanie sąsiadujących tkanek, możliwe jest więc jednoczesowe wykrycie, np. powiększonych węzłów chłonnych czy pierścienia naczyniowego. Główną wadą tego badania jest dawka promieniowania (średnio 3 mSv na jedną sekwencję), jak również w przypadku młodszych dzieci konieczność zastosowania znieczulenia ogólnego i intubacji, co z kolei może zaburzyć „naturalną” dynamikę zmian w drogach oddechowych. Badaniem pozbawionym tych wad jest ultraszybkie badanie TK (cine CT), które dokonuje obrazowania całych centralnych dróg oddechowych i struktur je otaczających w czasie jednego cyklu oddechowego. Badanie nie wymaga więc sedacji pacjenta, dodatkowo użyta dawka promieniowania jest bardzo niska (0,2 – 0,3 mSv, co jest porównywalne z dawką przy wykonaniu przeglądowego zdjęcia klatki piersiowej, czyli 0,1 mSv) (23).

Główną zaletą rezonansu magnetycznego jest brak narażenia na promieniowanie oraz bardzo wysoka jakość uzyskiwanych danych, dotyczących nie tylko drożności dróg oddechowych, ale także innych struktur znajdujących się w ich sąsiedztwie (np. obecność pierścienia naczyniowego). Podobnie jak w przypadku TK, badanie rezonansu magnetycznego powinno uwzględnić fazę końcowo-wdechową i końcowo-wydechową cyklu oddechowego. Główną wadą tego badania jest długi czas jego trwania, co w przypadku dzieci wiąże się z koniecznością sedacji (19).

Fluoroskopia jest nieinwazyjnym badaniem obrazowym z użyciem niewielkiej dawki promieniowania (0,01 mSv). W czasie badania pacjent oddycha samodzielnie, nie wymaga sedacji. Otrzymany obraz dostarcza nam jednak znacznie mniej informacji niż wyżej wymienione techniki (jedynie wymiar przednio-tylny tchawicy, bez wymiaru boczego, słabe obrazowanie struktur otaczających, trudności w wizualizacji dróg oddechowych na całym ich przebiegu). Wszystko to sprawia, że czułość badania wynosi 23,8% (przy swoistości 100%) (24). Badanie fluoroskopowe powinno być zarezerwowane wyłącznie dla sytuacji, gdy nie ma dostępu do innych metod obrazowania dróg oddechowych.

Giętka bronchoskopia jest najczęściej wybieranym narzędziem do ustalenia rozpoznania WDO u dzieci. Badanie to powinno być wykonane przy zachowanym spontanicznym oddechu pacjenta oraz bez stosowania dodatniego ciśnienia wentylacji, celem oceny zmienności przekroju dróg oddechowych w fazie wdechu i wydechu. Najczęściej przyjmowane kryterium zakłada zmniejszenie przekroju poprzecznego tchawicy o minimum 50% w fazie wydechowej w stosunku do fazy wdechowej. Część autorów uważa, że ta zmienność powinna być oceniana w czasie wykonywania forsownego wydechu (25). Innym często stosowanym kryterium rozpoznania WDO jest stopień deformacji światła dróg oddechowych w fazie końcowo-wydechowej (26, 27). W zależności od stopnia zapadania się światła tchawicy, TM dzielona jest na łagodną, umiarkowaną i ciężką, ale różni autorzy zakładają różne przedziały odsetkowe, przykładowo, odpowiednio: 47%, 47-70%, >70% (27) lub 33%, 50%, 80% (7) lub 50-75%, 75-90%, >90% (19).

Rozbieżność stosowanych kryteriów wynika z braku uznanych narzędzi służących pomiarowi zmian stopnia drożności dróg oddechowych. Piśmiennictwo donosi o różnych metodach oceny planimetrycznej stopnia nasilenia WDO poprzez:

- a) wykorzystanie histogramu kolorów (program komputerowy ImageJ) do pomiaru przekroju poprzecznego światła tchawicy (27–29);
- b) wyznaczenie indeksu stopnia spłaszczenia dróg oddechowych („*oblateness index*”), obliczanego jako stosunek największego wymiaru przednio-tylnego światła tchawicy do szerokości części błoniastej tchawicy (30);
- c) wyznaczenie stosunku najmniejszego i największego przekroju poprzecznego światła dróg oddechowych w czasie cyklu oddechowego (31).

Wymienione metody są rodzajem analizy uprzednio zarejestrowanego obrazu, a wyliczenia są dokonywane po zakończeniu badania. Żadne z nich nie weszło do codziennej praktyki klinicznej. Z tego względu ocena obecności i stopnia nasilenia WDO pozostaje nadal w subiektywnej ocenie osoby przeprowadzającej badanie bronchoskopowe (32, 33). Jednak, według doniesienia Majid i wsp. zgodność wewnątrzsobnicza i międzysobnicza jakościowej oceny stopnia nasilenia WDO wśród specjalistów pulmonologów pozostaje znacząco wysoka (odpowiednio: 0,68 - 0,92 oraz 0,8 – 0,96) (34), co uwiarygadnia zasadności takiego postępowania.

Podjęmowano próby powiązania planimetrycznej oceny obrazu bronchoskopowego z klinicznym stopniem nasilenia WDO. I tak, Masters i wsp. wykazali brak zależności pomiędzy objawami prezentowanymi przez pacjenta, a zmniejszaniem się przekroju poprzecznego dróg

oddechowych w fazie wydechu czy też z lokalizacją WDO (27, 35). Podobnie Okata i wsp. wykazali, że to obecność objawów klinicznych zagrażających życiu, a nie stopień nasilenia malacji jest najistotniejszym wskazaniem do interwencji chirurgicznej (30). Obraz endoskopowy (nie tylko stopień zapadania się światła dróg oddechowych, ale też obecność malacji na kilku poziomach) dopiero w połączeniu z objawami klinicznymi pozwala ustalić konieczność i zakres leczenia chirurgicznego (30).

Podobny brak zależności między analizą planimetryczną obrazu bronchoskopowego a objawami klinicznymi można znaleźć w badaniach przeprowadzanych u pacjentów dorosłych z nabytą WDO w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Loring i wsp. w swoim badaniu wykazali brak zależności między stopniem nasilenia TM a ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych (zastosowano jednoczasowy pomiar ciśnienia w tchawicy i w przełyku) (36).

Z tego względu, kliniczna ocena pacjenta z WDO pozostaje więc nadal najważniejszym wskaźnikiem prognostycznym przebiegu choroby.

#### *Historia naturalna*

Najważniejszym aspektem zachorowania z punktu widzenia pacjenta i jego opiekunów jest prognozowanie wyzdrowienia, ustąpienia objawów. Historia naturalna WDO nie jest dobrze poznana. Postuluje się, że wraz ze wzrostem dziecka dochodzi do zwiększania się przekroju poprzecznego światła dróg oddechowych, co powoduje relatywną poprawę drożności dróg oddechowych i usprawnienie mechanizmów oczyszczania dróg oddechowych (37). Inni autorzy sugerują natomiast, że wraz z wiekiem dziecka dochodzi do wzmocnienia i usztywnienia elementów chrzęstnych dróg oddechowych (2). Dostępne piśmiennictwo nie dostarcza jednak jednoznacznej odpowiedzi, jak te zmiany przekładają się na objawy kliniczne. Są doniesienia mówiące o samoistnym ustępowaniu objawów w ciągu pierwszych 2 lat życia dziecka (4, 13, 38). Ale są również takie, które donoszą o utrzymywaniu się części objawów (w szczególności nietolerancji wysiłku fizycznego) u dzieci nawet jeszcze w wieku szkolnym (37). Jedyne zidentyfikowane badanie kliniczne o charakterze prospektywnym sugeruje utrzymywanie się w wieku szkolnym nie tylko nietolerancji wysiłku fizycznego, ale także świstów, stridoru, kaszlu niezwiązanego z zakażeniem dróg oddechowych, kaszlu zaburzającego codzienną aktywność, a także kaszlu o dziwnym brzmieniu (8).

Podsumowując, historia naturalna WDO u dzieci, zwłaszcza ta odległa, nadal pozostaje zagadnieniem nie do końca rozeznany, w szczególności brakuje danych na temat związku obecności tej choroby i stopnia sprawności układu oddechowego poza okresem wczesnodziecięcym.

## **1.2. Badania czynnościowe płuc (spirometria, oscylometria impulsowa, próba rozkurczowa, test wysiłkowy)**

WDO związana jest z zaburzeniem drożności dróg oddechowych, co wiąże się z zaburzeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, jak również z generowaniem większego oporu przez drogi oddechowe. Oba te zjawiska mogą być zarejestrowane i zmierzone za pomocą badań czynnościowych płuc. Badania te mają ugruntowaną pozycję w diagnostyce schorzeń dróg oddechowych szczególnie wśród dorosłych pacjentów. Ich nieinwazyjność pozwala wykorzystywać je również do regularnej oceny efektów leczenia i rokowania. Najczęściej wykorzystywane jest badanie spirometryczne, a u dzieci nabywamy również coraz większego doświadczenia z oscylometrią impulsową (IOS). Warunkiem interpretacji otrzymanych wyników jest technicznie właściwe wykonanie badania przez pacjenta, co może nastręczać pewnych trudności w grupie pacjentów pediatrycznych.

Możliwości oraz ograniczenia spirometrii oraz IOS wykonywanych u dzieci zostały przedstawione poniżej.

### *Spirometria*

Spirometria jest uznanym badaniem czynnościowym płuc służącym pomiarom przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Badanie to służy wykrywaniu i określaniu typu zaburzeń czynności płuc wraz z oceną stopnia ich nasilenia. Oceniając parametry: FEV<sub>1</sub>, FVC oraz FEV<sub>1</sub>%FVC można odróżnić zaburzenia obturacyjne od restrykcyjnych (39).

Dla obturacji charakterystyczne będzie zmniejszenie stosunku FEV<sub>1</sub>%FVC poniżej dolnej granicy normy (w praktyce klinicznej przyjmowane jest SR poniżej -1,645). Stopień nasilenia obturacji określany jest w oparciu o odsetek wartości należnej FEV<sub>1</sub> (70-80%wn łagodny, 60-69%wn umiarkowany, 50-59%wn umiarkowanie ciężki, 35-49%wn ciężki, <35%wn bardzo ciężki). Zmiany obturacyjne mogą przejawiać się zmniejszeniem maksymalnych przepływów wydechowych przy małych objętościach (FEF<sub>50</sub>, FEF<sub>75</sub>) lub natężonego przepływu wydechowego między 25 i 75% FVC (FEF<sub>25/75</sub>) poniżej dolnej granicy normy (w praktyce klinicznej przyjmowane jest SR poniżej -1,645) (40–42).

Zmiany restrykcyjne można podejrzewać, gdy stwierdza się obniżenie FVC poniżej dolnej granicy normy (w praktyce klinicznej przyjmowane jest SR poniżej -1,645), wymaga to jednak weryfikacji za pomocą badania pletyzmograficznego (40–42).

Na podstawie kształtu krzywej przepływ-objętość można podejrzewać typ obturacji w centralnych drogach oddechowych (zmienna lub sztywna obturacja) (40, 41–45). Typowym

wzorem zmiennej obturacji centralnych dróg oddechowych jest obniżony natężony przepływ wydechowy wraz z plateau krzywej przepływu wydechowego. Natomiast w utrwalonej obturacji centralnych dróg oddechowych obserwuje się plateau na porównywalnym poziomie przepływu zarówno w zakresie natężonych przepływów wdechowych, jak i wydechowych.

Niewątpliwą zaletą spirometrii jest wysoka powtarzalność pomiarów (współczynnik zmienności wynosi ok. 3%). Uzyskanie wiarygodnego wyniku badania spirometrycznego zależy jednak przede wszystkim od kooperacji pacjenta, który musi być w stanie poprawnie wykonać manewr natężonego wydechu. W jednej z prac polskich autorów oceniającej poprawność wykonania krzywej przepływ-objętość wykazano, że połowa dzieci w wieku 4-10 lat nie potrafiła wykonać badania (wyniki nieprawidłowe dotyczyły wyłącznie dzieci w wieku poniżej 7 lat) (47). Stąd też to badanie ma ograniczoną przydatność w grupie młodszych dzieci.

### *Oscylometria impulsowa*

Oscylometria impulsowa (IOS) jest badaniem czynnościowym płuc służącym pomiarowi oporu i reaktancji (podatności, elastyczności) układu oddechowego. W przeciwieństwie do spirometrii do wykonania badania nie wymagany jest manewr natężonego oddechu, a jedynie swobodne oddychanie (z utrzymaniem szczelności na ustniku). Dzięki tej uproszczonej formie współpracy badanie może być wykonywane u młodszych dzieci. Należy jednak pamiętać, że w tym badaniu występuje wysoki współczynnik zmienności pomiarów (nawet do 5 - 17%) (48, 49).

W IOS wykorzystywane są fale dźwiękowe o różnej częstotliwości, które rozchodzą się w drogach oddechowych w czasie spontanicznego oddechu pacjenta. Fale o wysokich częstotliwościach (20 Hz) docierają tylko do centralnych dróg oddechowych, podczas gdy fale o niższej częstotliwości (5 Hz) docierają do dystalnych dróg oddechowych i miąższu płucnego. Analogią mogą być fale radiowe – fale radiowe o wysokiej częstotliwości FM docierają na bliskie dystanse, podczas gdy fale radiowe o niskiej częstotliwości AM docierają na dalekie dystanse. Transduktor IOS następnie mierzy ciśnienie oraz przepływ powietrza w fazie wdechu i wydechu. Wyniki tych pomiarów są oddzielane (filtrowane) od wzoru oddechowego. Otrzymany w ten sposób wynik impedancji oddechowej ( $Z$ ) odzwierciedla sumę wszystkich sił przeciwstawiających się impulsom ciśnieniowym (oscylacjom). Parametr  $Z$  wyliczany jest z proporcji ciśnienia i przepływu przy różnych częstotliwościach.

Impedancja ( $Z$ ) jest sumą dwóch wielkości: oporu ( $R$ ) oraz reaktancji ( $X$ ). Opór dróg oddechowych ( $R$ ) zależy przede wszystkim od drożności dróg oddechowych.  $R$  mierzone przy

20 Hz reprezentuje opór centralnych dróg oddechowych, natomiast R przy 5 Hz reprezentuje całkowity opór dróg oddechowych (centralnych i obwodowych) (49, 50).

Na reaktancję (X) składają się siły inercji, czyli biernego przemieszczania się słupa powietrza w drogach oddechowych oraz właściwości elastyczne tkanki płuc. Przy niskich częstotliwościach płuca biernie się rozciągają, podatność jest wysoka, a udział właściwości elastycznych niski i X osiąga niskie wartości (wartości ujemne). Wraz ze wzrostem częstotliwości, ilość energii włączanej do płuc rośnie, bierna podatność płuc ustępuje miejsca aktywnemu rozciąganiu płuc i X osiąga wyższe wartości (wartości dodatnie). Można to porównać do nadmuchiwanie balonu – początkowo powietrze włączane do balona powoduje tylko jego wypełnianie, przy pewnej objętości powietrza dochodzi do rozciągania ścian balonu, które zaczynają generować opór. Moment odwrócenia biernej podatności płuc w aktywne rozciąganie odpowiada reaktancji równej zero (częstotliwość rezonansowa) (51).

Parametrami IOS wykorzystywanymi w praktyce klinicznej do oceny funkcji układu oddechowego są R5, R20 oraz X5 (52). Dla obturacji dystalnej charakterystyczne będzie: wzrost R zależny od częstotliwości, a więc wzrost R5 w większym stopniu niż R20, oraz spadek X5. Dla obturacji proksymalnej (centralnych dróg oddechowych) charakterystyczny będzie wzrost R niezależny od częstotliwości, a więc zarówno R5 jak i R20, X nie ulegnie zmianie (51, 53). Opiswane zależności przedstawiono na rycinach 2 i 3. Za nieprawidłowe uznaje się wyniki R5 i R20  $>140\%$ wn, a dla X, gdy różnica między wartością obserwowaną a wartością należną jest większa niż 0,15 kPa/(L/s) (54).

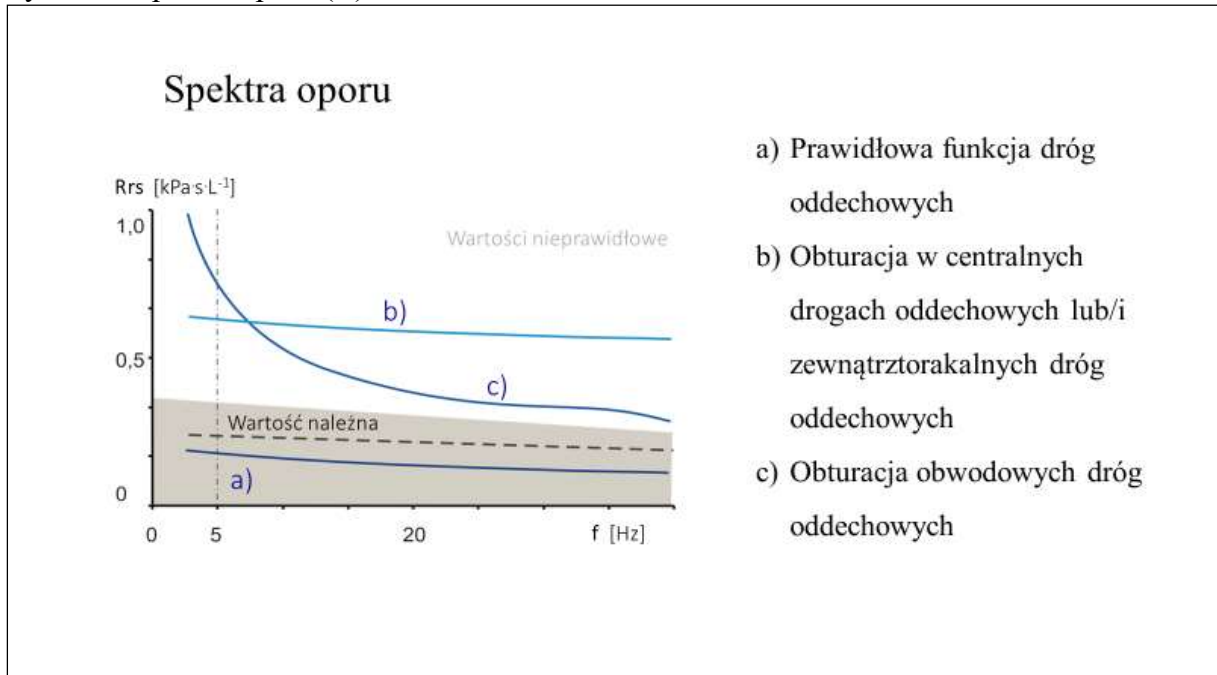
#### *Próba rozkurczowa*

Próbie rozkurczową przeprowadza się podając inhalację z leku rozszerzającego oskrzela (SABA, np. salbutamol w dawce 400 ug).

W ocenie spirometrycznej dokonuje się pomiaru wartości podstawowej FEV1 (przed SABA), a następnie powtarza się pomiar tego parametru w 15 minucie po inhalacji. U dzieci wynik próby uznaje się za dodatni, jeśli wartość FEV1 zwiększy się o co najmniej 12% w stosunku do wartości należnej (55).

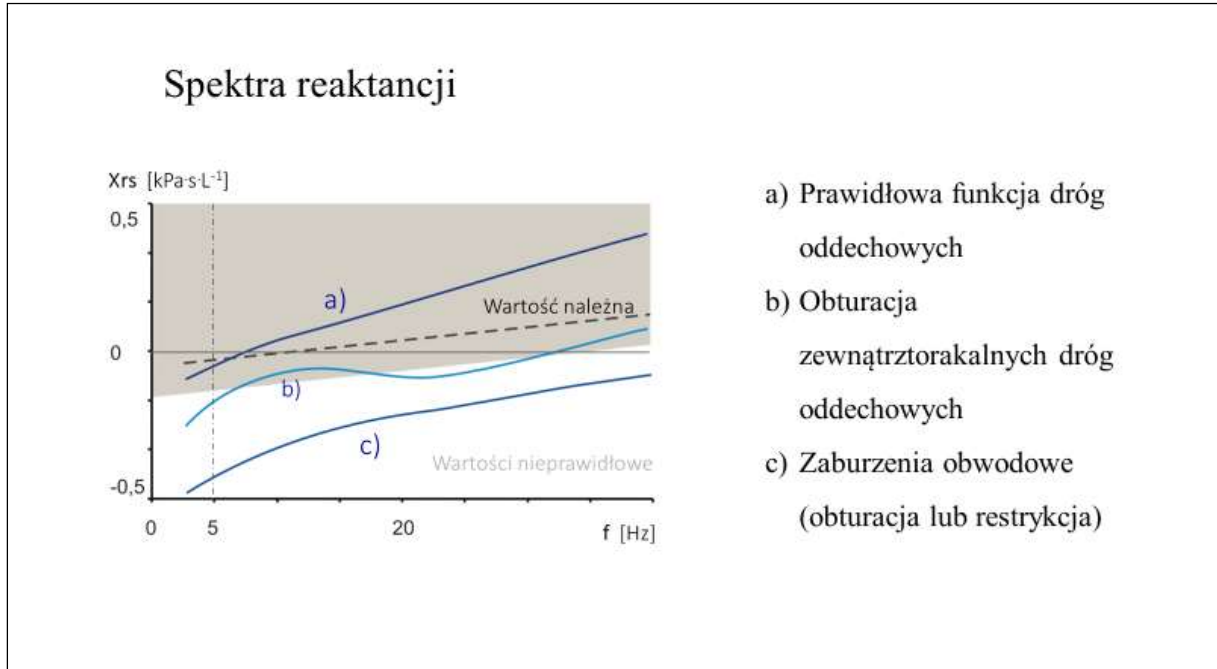
W ocenie oscylometrycznej wykorzystuje się parametry R5 lub X5 uzyskiwane w kolejności podobnej do oceny spirometrycznej. Z kolei, za wynik dodatni próby rozkurczowej uznaje się obniżenie R5 o co najmniej 40% lub wzrost X5 o co najmniej 40% w stosunku do wartości podstawowej (przed SABA) (49).

Rycina 2. Spektra oporu (R) w badaniu IOS.



Opracowanie własne na podstawie: Goldman MD. Review: Clinical application of forced Oscillation. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics (2001) 14, 341 – 350.

Rycina 3. Spektra reaktancji (X) w badaniu IOS.



Opracowanie własne na podstawie: Goldman MD. Review: Clinical application of forced Oscillation. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics (2001) 14, 341 – 350.



### *Test wysiłkowy*

Test wysiłkowy pomaga w wykryciu nadreaktywności oskrzeli (ich obturacji) w odpowiedzi na wysiłek fizyczny przeprowadzany w warunkach kontrolowanych. Należy on do grupy testów prowokacyjnych z zastosowaniem czynników prowokacji nieswoistej. Polega on na co najmniej 6 minutowym biegu na ruchomej bieżni lub pedałowaniu na ergometrze rowerowym, z założonym klipsem na nosie, co wymusza tor oddychania przez usta. Taki sposób oddychania w czasie przeprowadzanego wysiłku fizycznego przyczynia się do utraty wody z błony śluzowej dróg oddechowych (dostarczenie dużej objętości nienagrzanego i nienawilżonego powietrza do dróg oddechowych). Ewentualna obturacja oskrzeli następuje na skutek szybkich zmian zarówno termicznych (wychłodzenie), jak i osmotycznych (odwodnienie). Pomiaru parametrów badań czynnościowych płuc dokonuje się przed rozpoczęciem wysiłku (parametry podstawowe) oraz kilkakrotnie po nim (przyjmowane protokoły badania zakładają odstępy: 5, 10, 15, 20, 30 min) (parametry powysiłkowe) (56).

W ocenie spirometrycznej za dodatni wynik testu wysiłkowego przyjmowane jest obniżenie wartości FEV1 o co najmniej 12% w stosunku do wartości podstawowej (tj. przed wysiłkiem) w którejkolwiek minucie pomiaru powysiłkowego (55), w przypadku IOS jest to wzrost R5 o co najmniej 50% również w stosunku do wartości podstawowej (49).

Należy zauważyć, że wysiłek jest jednym z wielu nieswoistych czynników mogących wywołać reakcję obturacyjną oskrzeli u chorujących na astmę. Częstość dodatniego testu wysiłkowego u astmatyków oceniana jest na 30-90% (57). Ma on wyższą swoistość niż test z metacholiną w różnicowaniu dzieci z astmą od dzieci z innymi chorobami przewlekłymi układu oddechowego. Ponadto, według opracowania Haby i wsp. (58) swoistość testu wysiłkowego w identyfikowaniu dzieci z rozpoznaniem astmy, świstami w wywiadzie lub atopią wynosi 0,94 - 0,95, przy czułości 0,23 - 0,27.

### 1.3. Dostępne dane na temat badań czynnościowych płuc u dzieci z WDO

W pracy przedstawionej przez Boogaard i wsp. oceniano wyniki badania spirometrycznego u pacjentów z WDO (1). W tej grupie chorych stwierdzono obniżenie wartości PEF (w największym zakresie), a także FEV1 i FEV1%FVC w stosunku do wartości należnych. Stwierdzone cechy obturacji dróg oddechowych bez korzystnej odpowiedzi w próbie rozkurczowej, zdaniem autorów były prawdopodobnie wynikiem zapadania się centralnych dróg oddechowych w czasie forsownego wydechu (1). Podobne wyniki u dzieci z WDO otrzymali Moore i wsp., wykazując niższe wartości PEF, FEV1, FEV1%FVC oraz FEF25/75 w stosunku do wartości należnych (8). Dodatkowo w pracy tej nie wykazano cech nadreaktywności oskrzeli w teście z metacholiną. Zdaniem autorów otrzymane wyniki świadczą o zaburzeniu drożności zarówno centralnych, jak i obwodowych dróg oddechowych. Stąd też przypuszczenie autorów o znaczącym genetycznym podłożu WDO, które warunkuje rozwój dróg oddechowych na każdym ich poziomie.

W dotychczas przeprowadzonych badaniach nie wykazano zależności między objawami klinicznymi WDO a wynikami badań czynnościowych płuc (zarówno bezpośrednio po ustaleniu rozpoznaniu, jak i w odległym czasie) (59). Agrawal i wsp. w toku wieloletniej obserwacji dzieci po atrezji przełyku z przetoką przełykowo-tchawiczą (z pierwotną WDO) zanotowali zmniejszanie się FVC w większym stopniu niż FEV1, co może przemawiać za pojawianiem się u nich zmian restrykcyjnych płuc. Autorzy pracy postulują możliwość postępującego zaburzonego rozwoju płuc w WDO, ponieważ wyjściowe badania czynnościowe płuc wykonywane u tych dzieci w wieku niemowlęcym były prawidłowe (59).

W innym badaniu nie wykazano wystarczającej czułości badania czynnościowego płuc u niemowląt w wykrywaniu WDO (technika szybkich ucisków klatki piersiowej z pomiarem V'max FRC, tj. maksymalnego przepływu przy czynnościowej pojemności zalegającej) (60). Badanie tego rodzaju nie przyczyniło się do wykluczenia WDO wśród niemowląt ze świszczącym oddechem (niska wartość predykcji ujemnej). Ograniczenie swobodnego przepływu powietrza w drogach oddechowych cechowało się małą czułością, ale 100% swoistością i 100% predykcją dodatnią dla wykrycia WDO u niemowląt.

Podobny brak zależności między objawami klinicznymi WDO a wynikami badań czynnościowych płuc stwierdzano także u dzieci w wieku szkolnym w innych opracowaniach (1, 8).

Nadal kontrowersyjnym zagadnieniem pozostaje wpływ inhalacji  $\beta$ 2-mimetyku (SABA) na stan czynnościowy płuc u pacjentów z WDO. Panitch i wsp. przeprowadzili badanie techniką szybkich ucisków klatki piersiowej z pomiarem  $V'$ max FRC u trzech niemowląt z wiotkością tchawicy (61). Zaobserwowali oni znaczące zmniejszenie się wartości  $V'$ max FRC po podaniu albuterolu w inhalacji. Autorzy wysnuli wniosek, że wywołana relaksacja mięśni gładkich w obrębie oskrzeli przyczynia się do nasilania już upośledzonej drożności wiotkich dróg oddechowych.

Z kolei Hofhuis i wsp. (62) przeprowadzając podobne badanie (z użyciem salbutamolu) na większej grupie pacjentów (27 niemowląt, w tym 8 z WDO) zaobserwowali podobny efekt, ale tylko w grupie niemowląt ze świszczącym oddechem bez WDO. Natomiast, u niemowląt z WDO inhalacja z  $\beta$ 2-mimetyku nie zmieniała istotnie parametrów czynnościowych płuc. Zagadnienie to z pewnością wymaga weryfikacji oraz uzupełnienia o obserwacje w grupie starszych dzieci.

## **2. Uzasadnienie oraz założenia i cel pracy**

### **2.1. Uzasadnienie podjęcia badań**

Dotychczas przeprowadzane analizy kliniczne dzieci z WDO donoszą o łagodnym przebiegu tego wrodzonego schorzenia oraz o tendencji do samoistnego ustępowania objawów klinicznych w dwóch pierwszych latach życia dziecka (13, 38). Brakuje natomiast danych odnośnie odległych w czasie następstw WDO. Dostępne nieliczne badania donoszą o utrzymywaniu się takich objawów jak przedłużony kaszel poinfekcyjny (27), zmniejszona tolerancja wysiłku (37, 63), zwiększona częstość infekcji układu oddechowego (7) oraz występowaniu u tych dzieci nieprawidłowych parametrów badań czynnościowych płuc (1, 7, 63).

Szacuje się, że u 75% pacjentów w wieku powyżej 2 lat objawy kliniczne (kaszel, duszność wysiłkowa) utrzymują się w takim samym nasileniu, jak w momencie rozpoznania, a nawet u 68% pacjentów stwierdza się nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych płuc (8). Badacze podkreślają podobieństwo tych objawów, do tych obserwowanych u dzieci z astmą i zwracają uwagę, że dzieci z WDO często niepotrzebnie otrzymują leki przeciwastmatyczne (1, 5).

### **2.2. Założenia i cele badania**

Praca zakłada, że u pewnej części dzieci w wieku szkolnym, u których w przeszłości ustalono rozpoznanie WDO, nadal występują kliniczne i czynnościowe cechy dysfunkcji układu oddechowego. Zakłada również, że są one różne od tych obserwowanych u dzieci z astmą będących w porównywalnym wieku.

Głównym celem pracy będzie poznanie obecnej (w roku poprzedzającym badanie) częstości oraz jakości objawów oddechowych (klinicznych i czynnościowych) u dzieci szkolnych z uwzględnieniem symptomatologii WDO w przeszłości (tj. w pierwszym roku od ustalenia rozpoznania).

Dodatkowymi celami będą:

- wskazanie ewentualnych czynników/objawów z pierwszego roku od ustalenia rozpoznania WDO, które powodują przetrwanie/ustępowanie/pojawianie się objawów oraz obecność zaburzeń czynnościowych płuc w okresie szkolnym (w roku poprzedzającym badanie);
- porównanie częstości, jakości obecnych objawów u dzieci szkolnym z rozpoznaniem WDO w przeszłości z częstością, jakością obecnych objawów u równolatków z rozpoznaniem astmy w przeszłości.

Dla osiągnięcia zamierzonych celów zostanie podjęta próba odpowiedzi na następujące pytania:

1. jaka jest jakość i częstość objawów klinicznych u dzieci z WDO w przeszłości (w pierwszym roku od ustalenia rozpoznania) i w okresie szkolnym (w ostatnim roku, tj. roku poprzedzającym badanie);
2. jaka jest różnica w częstości wybranych objawów klinicznych i obecności wybranych czynników środowiskowych w grupie dzieci z WDO i astmą w ostatnim roku poprzedzającym badanie oraz w pierwszym roku od ustalenia rozpoznania;
3. jakie są wyniki podstawowych parametrów badań czynnościowych płuc u dzieci z WDO w wieku szkolnym w porównaniu do wartości referencyjnych;
4. w jakim zakresie występuje nadreaktywność oskrzeli u dzieci z WDO w wieku szkolnym w odniesieniu do przyjętych progów diagnostycznych dla astmy;
5. która metoda badań czynnościowych płuc (spirometria, IOS) jest korzystniejsza dla walidacji objawów klinicznych u dzieci z WDO w wieku szkolnym;
6. które czynniki lub objawy kliniczne WDO obecne w pierwszym roku od ustalenia rozpoznania wykazują związek z objawami, zaburzeniami czynnościowymi płuc u dzieci w wieku szkolnym (tj. w ostatnim roku poprzedzającym badanie).

### 3. Metodyka badania

#### 3.1. Plan badania – kryteria kwalifikacji do badania, opis przebiegu badania

##### *Kryteria kwalifikacji do badania*

Dzieci z rozpoznaniem WDO zostały wyłonione spośród pacjentów, którzy mieli wykonane badanie giętkiej bronchoskopii w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym (USD) (ośrodek A) w latach 2005-2015. Dodatkowa rekrutacja została przeprowadzona wśród pacjentów, którzy mieli wykonane takie badanie w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc Oddział Terenowy w Rabce Zdroju (ośrodek B) w latach 2013 - 2016. Różne kryteria czasowe wynikają z dostępności zarchiwizowanych badań w obu ośrodkach. Grupa kontrolna dla hipotez odnoszących się do objawów klinicznych została zrekrutowana w czasie realizacji projektu, tj. w latach 2015 - 2018 wśród pacjentów z rozpoznaną astmą zgłaszających się na planowe wizyty kontrolne do Poradni Pulmonologicznej i Alergologicznej USD. Kryteria włączenia i wykluczenia dla grupy badanej i grupy kontrolnej przedstawiono w tabeli 2. Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Jagiellońskim (opinia nr 122.6120.49.2015 z dnia 26.03.2015).

Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia dla grupy badanej i grupy kontrolnej

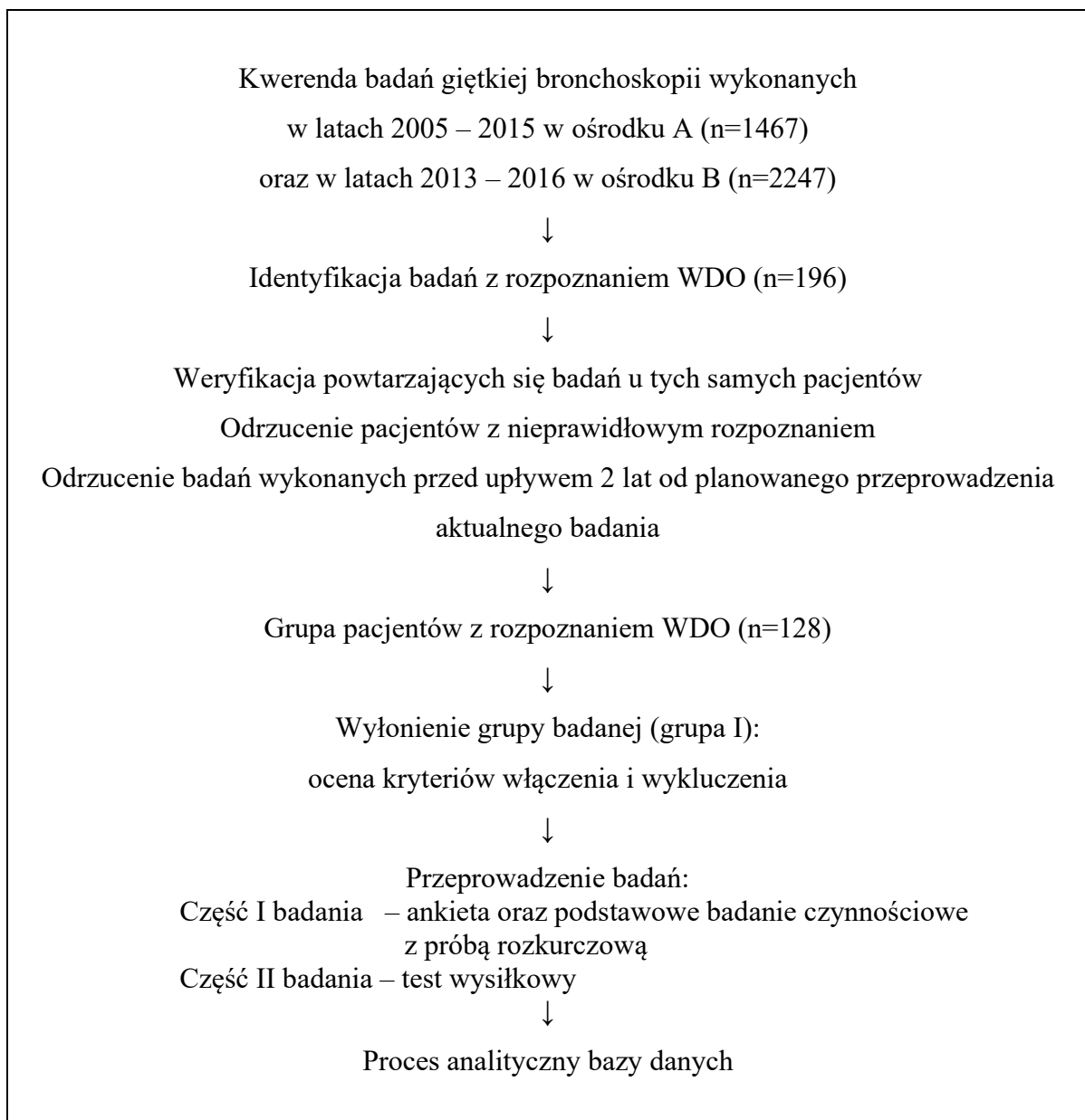
Grupa badana (dzieci z WDO)	
<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- wiek <math>\geq</math> 6 r.ż.</li><li>- rozpoznanie WDO na podstawie badania giętkiej bronchoskopii wykonanego w przeszłości</li><li>- brak współwystępujących chorób przewlekłych (mukowiscydoza, niedobory odporności, złożone wrodzone wady serca)</li></ul>	<b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- długotrwała intubacja (powyżej 4 tygodni) przed postawieniem rozpoznania WDO</li><li>- przebycie zabiegu operacyjnego na drogach oddechowych, w tym wytworzenie tracheostomii przed postawieniem rozpoznania WDO</li><li>- brak kooperacji dziecka w czasie badania ze względu na choroby towarzyszące, np. opóźnienie rozwoju psychomotorycznego</li></ul>
Grupa kontrolna (dzieci z astmą)	
<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- wiek co najmniej 6 lat</li><li>- rozpoznanie astmy oskrzelowej</li></ul>	<b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- rozpoznane innej przewlekłej choroby (wrodzonej wady serca, mukowiscydozy, niedoborów odporności)</li></ul>

### Opis przebiegu badania

Praca zakładała dwie części badania, każda z nich wymagała obecności uczestników badania wraz z rodzicem/opiekunem w ośrodku badawczym. W części I badania rodzic/opiekun wypełniał ankietę (załącznik nr 2) odnoszącą się do objawów klinicznych występujących u dziecka (w przeszłości i obecnie), a dziecko wykonywało podstawowe badanie czynnościowe płuc z próbą rozkurczową (spirometria lub/i oscylometria impulsowa). W części II badania dziecko wykonywało test wysiłkowy.

Plan schematu badania przedstawiono na rycinie 4.

Rycina 4. Schemat przebiegu pracy badawczej



Z powodu względnie małego zainteresowania udziałem w badaniu ze strony rodziców/opiekunów (konieczność przybycia na planowane wizyty) i jednocześnie dla zapewnienia jak największej liczebności grupy badanej, została podjęta dodatkowa interwencja w postaci kontaktu telefonicznego z rodzicami/opiekunami. W trakcie rozmowy telefonicznej przeprowadzono skrócony strukturyzowany wywiad odnoszący się do objawów klinicznych występujących u dziecka (ankieta telefoniczna – załącznik nr 3). W założeniu uzyskane dane miałyby umożliwić walidację reprezentatywności grupy dzieci, które zgłosiły się na zaplanowane wizyty.

### **3.2. Narzędzia badawcze**

#### *3.2.1. Kwestionariusz wywiadu*

Kwestionariusz wywiadu (załącznik nr 1) był wypełniony na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej pacjenta (kwalifikacja do giętkiej bronchoskopii wraz z opisem badania, badanie fizykalne pacjenta, wywiad okołoporodowy, choroby współwystępujące, przyjmowane leki, przebyte zabiegi) i uzupełniony o informacje uzyskane od rodziców/opiekunów.

#### *3.2.2. Ankieta*

Autorska ankieta (załącznik nr 2) wypełniana przez rodziców/opiekunów zawierała pytania odnoszące się do dwóch okresów w życiu dziecka: pierwszego roku (tj. roku od ustalenia rozpoznania WDO) oraz ostatniego roku (tj. roku poprzedzającego badanie) i dotyczące:

- częstości i ciężkości infekcji układu oddechowego,
- charakteru kaszlu w okresie poza infekcjami i w trakcie infekcji oraz długości utrzymywania się kaszlu po przebytej infekcji dróg oddechowych,
- tolerancji wysiłku fizycznego,
- dodatkowych czynników mogących wpływać na wyżej wymienione cechy/objawy (posiadanie rodzeństwa, uczęszczanie do żłobka, przedszkola, narażenie na dym tytoniowy).

#### *3.2.3. Ankieta telefoniczna*

Autorska ankieta telefoniczna (załącznik nr 3) zawierała pytania dotyczące ostatniego roku:

- częstości infekcji układu oddechowego u dziecka,
- tolerancji wysiłku fizycznego,
- pozostawiania dziecka pod opieką specjalistyczną (pulmonologiczną).



#### 3.2.4. Ocena masy ciała i wysokości ciała dziecka

Wartości percentyli zostały obliczone przy użyciu kalkulatora WHO ([www.infantchart.com](http://www.infantchart.com))

#### 3.2.5. Podstawowe badanie czynnościowe płuc z próbą rozkurczową

Wybór rodzaju badania czynnościowego (spirometria czy IOS) był uwarunkowany kooperacją pacjenta w czasie tych badań. Część dzieci pomimo odpowiedniego wieku (powyżej 6 lat) nie była w stanie poprawnie wykonać badania spirometrycznego. Za nadrzędne badanie dla oceny występowania jakości zaburzeń czynnościowych płuc przyjęto badanie spirometryczne. Badania czynnościowe wykonano za pomocą spirometru (Lungtest MES) i/lub IOS (Jaeger CareFusion).

W czasie przeprowadzania badań czynnościowych dziecko było w pozycji siedzącej z wyprostowanymi plecami, miało założony klips na nos, było poinstruowane o konieczności szczelnego objęcia ustnika wargami. W czasie przeprowadzania IOS dodatkowo poproszono rodzica o podtrzymywanie obiema dłońmi policzków i dna jamy ustnej dziecka.

Wyniki badań czynnościowych płuc były interpretowane w odniesieniu do wartości należnych, tj. wartości poszczególnych parametrów spirometrycznych wyliczanych w oparciu o dane antropometryczne, takie jak wiek, wzrost i płeć. Posłużono się danymi z badania epidemiologicznego polskiej populacji dzieci w wieku 7 - 19 lat pochodzącymi z opracowań Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc (64). W przypadku IOS posłużono się wartościami należnymi rekomendowanymi przez producenta urządzenia firmy Jaeger (CareFusion) (65).

Wyniki podstawowych badań czynnościowych zostały zinterpretowane zgodnie z kryteriami rekomendowanymi w raporcie GINA 2019 (55). Zestawienie tych kryteriów przedstawiono w tabeli 3.

#### *Próba rozkurczowa*

Do próby rozkurczowej użyto 4 dawek (łącznie 400 ug) krótkodziałającego leku  $\beta$ 2-mimetycznego (salbutamol) podawanego przez komorę inhalacyjną z ustnikiem, z następującą oceną spirometryczną i/lub IOS po 15 min od podania leku. Przyjęte kryteria dodatniej próby rozkurczowej przedstawiono w tabeli 3.

#### 3.2.6. Test wysiłkowy

Test wysiłkowy polegał na 6-minutowym biegu na ruchomej bieżni z 4-krotnym pomiarem spirometrii lub/i oscylometrii impulsowej (badanie podstawowe – 0. min, po 5. min, 10. min oraz 20. min od zakończenia biegu). W trakcie trwania testu pacjent miał założony klips na nos

oraz był monitorowany za pomocą pulsoksymetru. Bieg na bieżni rozpoczynany był z niską prędkością, a następnie w ciągu pierwszych 2-3 minut prędkość była stopniowo podnoszona do momentu uzyskania u pacjenta 80-90% maksymalnego tętna (wyliczonego wg wzoru  $(220 - \text{wiek w latach})$ ), po kolejnych 3-4 minutach bieżnia była zatrzymywana.

Podobnie jak w przypadku podstawowego badania czynnościowego, do interpretacji wyników testu wysiłkowego przyjęto kryteria rekomendowane w raporcie GINA 2019 (55). Zestawienie tych kryteriów przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Przyjęte kryteria interpretacji wykonanych badań czynnościowych płuc

	Spirometria	IOS
Obturacja obwodowa	FEV1%FVC < -1,654 SR	R5 > 140%wn R20 w normie tj. 80-140%wn X5 (wn – w podst) > 0,15 kPa/(l/s)
Obturacja centralna	-	R5 > 140%wn R20 > 140%wn X5 (wn – w podst) < 0,15 ka/(l/s)
Podjęzienie zmian restrykcyjnych	FVC < -1,654 SR FEV1%FVC > -1,654 SR	R5 i R20 w normie tj. 80-140%wn X5 (wn – w podst) > 0,15 kPa/(l/s)
Dodatnia próba rozkurczowa	$\Delta\%FEV1 > 12\% **$	$\Delta\%R5 > - 40\% *$
Dodatni test wysiłkowy	$\Delta\%FEV1 > -12\% *$	$\Delta\%R5 > 50\% *$
wn – wartość należna, %wn – odsetek wn, w podst – wartość podstawowa, $\Delta\%$ - względna zmiana parametru w stosunku do wartości podstawowej * lub należnej** SR – liczba odchyłeń standardowych Metody obliczeń wskaźników zawarto w odpowiednim rozdziale pracy: Analizowane zmienne		

### 3.3. Analizowane zmienne i metody statystyczne

#### *Analizowane zmienne*

Zmienne ankiety zostały zakodowane jako zmienne kategoryczne.

Spośród podstawowych parametrów badań czynnościowych płuc analizowane były, dla spirometrii: FEV1%FVC, FEV1, FVC, PEF, FEF25/75, dla IOS: R5, R20 i X5. Ich wartości prezentowano jako wartości względne w stosunku do wartości należnej wyliczanej dla danego wieku, wzrostu i płci badanych dzieci. Ponadto, dla analizowanych parametrów

spirometrycznych (FEV1%FVC, FEV1, FVC, FEF25/75) wyliczono ich wartości SR. Wartość SR jest parametrem określającym kierunek i wielkość różnicy (odległości) pomiędzy wartością podstawową (obserwowaną w dniu badania) a wartością należną (prawidłową) dla danego parametru w stosunku do jego odchylenia standardowego (SD), wyliczanego wg wzoru:

$$SR = [\text{wartość podstawowa} - \text{wartość należna}] / SD.$$

Dla oceny wyniku próby rozkurczowej wyliczana była względna zmiana FEV1 ( $\Delta\%$ FEV1), FVC ( $\Delta\%$ FVC), FEF25/75 ( $\Delta\%$ FEF) i R5 ( $\Delta\%$ R5), R20 ( $\Delta\%$ R20), X5 ( $\Delta\%$ X5) odpowiednio dla spirometrii i IOS. Wyniki były przeliczane zarówno względem wartości należnej, jak i względem wartości podstawowej. Zastosowano wzory, odpowiednio:

$$\Delta\% \text{parametr} = [\text{wartość po salbutamolu} - \text{wartość podstawowa}] / \text{wartość należna} \times 100\% \text{ oraz}$$

$$\Delta\% \text{parametr} = [\text{wartość po salbutamolu} - \text{wartość podstawowa}] / \text{wartość podstawowa} \times 100\%,$$

gdzie „wartość podstawowa” oznacza wartość parametru przed podaniem salbutamolu, a „wartość po salbutamolu” oznacza wartość pomiaru wykonanego 15 min. po jego podaniu.

Kryteria klasyfikacji próby rozkurczowej przedstawiono w tabeli 3.

Dla oceny wyniku testu wysiłkowego wykorzystano parametr spirometryczny – FEV1 oraz parametr IOS – R5, wyliczając wartości odpowiednio  $\Delta\%$ FEV1 ([najniższa wartość powysiłkowa – wartość podstawowa]/wartość podstawowa x 100%) oraz  $\Delta\%$ R5 ([najwyższa wartość powysiłkowa – wartość podstawowa]/wartość podstawowa x 100%). Kryteria klasyfikacji testu wysiłkowego przedstawiono w tabeli 3.

### *Metody statystyczne*

Porównań dla zmiennych jakościowych dokonano za pomocą testu Chi<sup>2</sup>, dla zmiennych ilościowych za pomocą testu t-Studenta lub Manna-Whitneya w zależności od jakości rozkładu zmiennych. Dla ustalenia jakości i siły związku między zmiennymi zastosowano krokową regresję logistyczną.

Do porównań wyników badań czynnościowych płuc wyrażanych w odsetkach wartości należnych (%wn) zastosowano test t-Studenta dla pojedynczej próby, testując hipotezę braku różnic od wartości 100 (%). Do oceny wyników próby rozkurczowej (w spirometrii i w IOS) – porównania parametrów badania czynnościowego w dwóch pomiarach, posłużono się testem t-Studenta dla prób zależnych. Do oceny testu wysiłkowego (w spirometrii i w IOS) – porównania parametrów badania czynnościowego płuc powtarzanego w różnych punktach czasowych stosowano test Friedmana. W analizach za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość  $p < 0,05$ .

*Szacownie liczności grupy badanej*

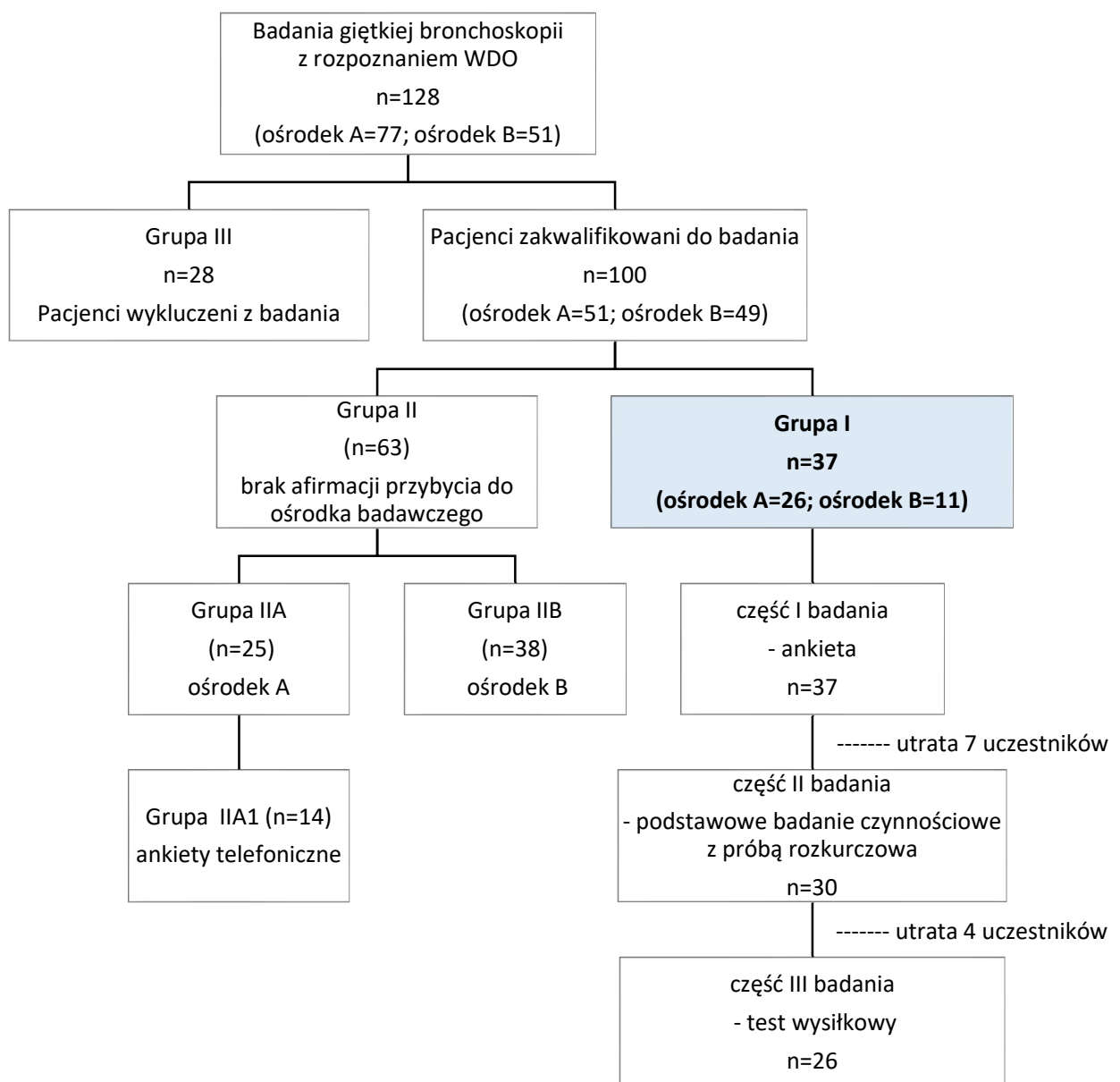
Wobec faktu, że ocena czynnościowa płuc będzie jednym z głównych obiektywnych kryteriów sprawności wentylacyjnej dzieci z WDO, przeprowadzono analizę statystyczną dla oszacowania wymaganej minimalnej liczności badanej grupy dla wykazania ewentualnych różnic pomiarów FEV1. Przy korzystaniu z testu t-Studenta dla jednej próby i parametru spirometrycznego (wyrażanego w odsetku wartości należnych z uwzględnieniem płci, wieku i wysokości badanych) będzie wymagany udział: 10 dzieci z WDO dla wykrycia 80% (SD  $\pm 20\%$ ) średnich wartości należnych i osiągnięcia 80% siły wnioskowania na poziomie znamienności równym 0,05.

## 4. Wyniki

### 4.1. Charakterystyka badanej populacji

Do celów pracy zidentyfikowano 128 badań giętkiej bronchoskopii (77 w ośrodku A oraz 51 w ośrodku B) z rozpoznaniem WDO. Po zastosowaniu kryteriów wykluczenia otrzymano grupę 100 dzieci (51 - ośrodek A oraz 49 - ośrodek B) w wieku co najmniej 6 lat. Pozytywnej odpowiedzi na wzięcie udziału w badaniu (gotowość przybycia na planowane wizyty) udzieliło 37 uczestników (Grupa I) (26 - ośrodek A oraz 11 - ośrodek B). Sposób wyłaniania i klasyfikacji pacjentów w poszczególne grupy przedstawia rycina 5.

Rycina 5. Schemat przebiegu badania



### *Charakterystyka grupy I (grupy badanej)*

Spośród 100 dzieci z WDO zakwalifikowanych do badania, u 37 (37%) opiekunowie wyrazili zgodę na udział w badaniu, co utworzyło grupę badaną (grupa I). Chłopcy stanowili 57% tej grupy. Najczęstszymi wskazaniami do wykonania giętkiej bronchoskopii w tej grupie były: przewlekły kaszel – u 16 dzieci (jako izolowana przyczyna – u 9 z nich), nawracające infekcje układu oddechowego – u 9 dzieci, stridor – u 8 oraz nieleczące się zapalenie płuc – u 5. Pozostałymi wskazaniami były: zaburzenia oddychania/duszność – u 2 dzieci, zaburzenia połykania lub/i krztuszenie – u 2, niepowodzenie ekstubacji – u 1, męczliwość przy wysiłku fizycznym – u 1, podejrzenie aspiracji ciała obcego – u 1.

Rozpoznanie WDO zostało ustalone u dzieci w wieku 3,1 lat (mediana) [kwartyle Q1 – Q3: 0,7 – 7,2 lat], a obecna praca badawcza była przeprowadzona w ich wieku równym 8,4 lat (mediana) [Q1-Q3: 7,3 -11,4 lat], z tego względu średni okres retrospekcji wyniósł 4,8 lat [Q1-Q3: 2,8 – 6,8 lat]. Pierwotną WDO stwierdzano u 33 dzieci (w tym 6 dzieci po zabiegu atrezji przełyku z przetoką przełykowo-tchawiczą), wtórną u 4 (po operacji uwolnienia pierścienia naczyniowego). U 13 (35%) dzieci stwierdzano TM z towarzyszącą wiotkością krtani lub/i oskrzeli (LM u 7, BM u 5, obie u 1). Charakterystykę grupy badanej przedstawiono w tabeli 4.

Tabel 4. Charakterystyka grupy badanej (Grupa I, n=37)

Płeć chłopcy/dziewczynki <i>n</i>	21/16
Wiek ustalenia rozpoznania (lata) <i>mediana [Q1-Q3]</i>	3,1 [0,7 – 7,2]
Wiek płodowy (tyg) <i>mediana [Q1-Q3]</i>	39 [38 - 41]
Wcześnieactwo < 37 tyg <i>n (%)</i>	6 (17%)
Masa ciała, gdy badanie FB (pc) <i>mediana [Q1-Q3]</i>	51,9 [18,35 – 87,2]
Pierwotna/wtórna WDO <i>n</i>	33/4
Izolowana TM <i>n (%)</i>	24 (65%)
Dodatkowo BM lub/i LM <i>n (%)</i>	13 (35%)
Choroby współwystępujące <i>n (%)</i> *	1 (2%)
Wiek, gdy badanie (lata) <i>mediana [Q1-Q3]</i>	8,4 [7,3 – 11,4]
Masa ciała, gdy badanie (pc) <i>średnia ± SD</i>	62,68 ± 27,34
Wysokość ciała, gdy badanie (pc) <i>średnia ± SD</i>	53,23 ± 30,54
Rozpoznanie astmy <i>n (%)</i>	13 (35%)
Leczenie: wGKS <i>n (%)</i>	5 (14%)
montelukast <i>n (%)</i>	1 (2%)
wGKS+montelukast <i>n (%)</i>	7 (19%)
* jeden pacjent z wrodzoną wadą serca	
pc – percentyl, Q1-Q3 – rozstęp kwartyłowy, SD – odchylenie standardowe	
FB- giętka bronchoskopia, WDO- wiotkość dróg oddechowych, TM- wiotkość tchawicy,	
BM- wiotkość oskrzeli, LM- wiotkość krtani, wGKS – wziewne glikokortykosteroidy	

#### Charakterystyka grupy II i grupy IIA (wg schematu 3)

Grupę II stanowiło ogółem 63 dzieci, w tym 25 z ośrodka A (grupa IIA), 38 z ośrodka B (grupa IIB). Dzieci te spełniały kryteria badania, ich rodzice wyrazili formalną zgodę na uczestniczenie w badaniu, ale nie wyrazili chęci na przybycie do ośrodka celem wzięcia udziału w pełnym protokole badania. Z dostępnej dokumentacji medycznej ustalono, że w grupie II (56% chłopców) rozpoznanie WDO zostało ustalone w wieku 5,4 lat (mediana) [Q1-Q3: 1,8 – 7,8 lat]. Pierwotną WDO stwierdzano u 58 dzieci (92%), w tym u 14 dzieci po zabiegu atrezji przełyku z przetoką przełykowo-tchawiczą, a wtórna WDO u 5 (u wszystkich w przebiegu obecności pierścienia naczyniowego). U 11 (17%) dzieci stwierdzano TM z towarzyszącą wiotkością krtani lub/i oskrzeli (LM u 8, BM u 2, obie u 1).

O dzieciach grupy IIA (n=25, chłopcy 52%) na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej zgromadzono obszerniejsze dane kliniczne (brak takiej dostępności dla grupy IIB). I tak, w

grupie IIA najczęstszymi wskazaniami do wykonania badania giętkiej bronchoskopii były: stridor – u 8 dzieci, nawracające infekcje układu oddechowego – u 7, przewlekły kaszel – u 6 (jako izolowana przyczyna – u 2). Pozostałymi wskazaniami były: nieleczące się (nie ustępujące) zapalenie płuc – u 3, zaburzenia oddychania/duszność – u 3, zaburzenia połykania i/lub krztuszenie – u 3, bezdechy – u 1, przewlekające się bakteryjne zapalenie oskrzeli – u 1, podejrzenie atrezji nozdrzy tylnych – u 1.

Porównanie grupy IIA do grupy I nie wykazało istotnych różnic w zakresie: odsetka chłopców (52% vs 57%,  $p=0,5$ ), odsetka izolowanej TM (60% vs 65%,  $p=0,7$ ), odsetka wcześniaków (7% vs 17%,  $p=0,37$ ) oraz rozkładu masy ciała w percentylach w momencie wykonywania bronchoskopii (mediana [Q1-Q3]: 32 [17,7- 59,1] vs 51,9 [18,35 – 87,2],  $p=0,57$ ). Wykazano natomiast istotne statystycznie różnice w zakresie rozkładu wieku ustalenia rozpoznania (mediana[Q1-Q3]: 0,6 lat [0,1 – 5,3] vs 3,1 lat [0,7 – 7,2],  $p=0,006$ ). W tej grupie pacjentów był też wyższy odsetek występowania chorób współwystępujących (20% vs 2%,  $p=0,02$ ). Najczęściej były to schorzenia neurologiczne (zespół Downa, zespół Dandy-Walkera, małogłowie) oraz wrodzone wady serca (ubytek przegrody międzykomorowej, ubytek przegrody międzyprzedsionkowej, przetrwały przewód tętniczy Botalla).

#### *Charakterystyka grupy III (dzieci wykluczone z badania)*

W grupie III ( $n=28$ ) najczęstszymi spełnionymi kryteriami wykluczenia były: opóźnienie psychomotoryczne ( $n=15$ ), tracheostomia (w trakcie wykonywania bronchoskopii i nadal obecna) ( $n=6$ ), złożone wrodzone wady serca ( $n=7$ ) oraz niedobory odporności ( $n=3$ ), mukowiscydoza ( $n=1$ ). U części (18%) dzieci występowało więcej niż 1 kryterium wykluczenia. W tej grupie najczęstszymi wskazaniami do wykonania giętkiej bronchoskopii były: stridor – u 7 dzieci, nieleczące się (nie ustępujące) zapalenie płuc – u 6 oraz nawracające infekcje układu oddechowego – u 5.

W grupie III w porównaniu do grupy I występował znamienne wyższy odsetek: wcześniaków (47% vs 17%,  $p=0,04$ ), chorób współwystępujących (100% vs 2%,  $p<0,0001$ ), współwystępującej BM lub/i LM (77% vs 35%,  $p=0,001$ ). Stwierdzano także istotnie statystycznie różnice w rozkładzie wieku ustalenia rozpoznania WDO, grupa III vs grupa I (mediana[Q1-Q3]: 0,7 lat [0,3 – 4,3] vs 3,1 lat [0,7 – 7,2],  $p=0,006$ ) oraz w rozkładzie masy ciała w percentylach (mediana [Q1-Q3]) w momencie wykonywania bronchoskopii, odpowiednio: 5,3 [0,075 – 30,8] vs 51,9 [18,35 – 87,2] ( $p=0,004$ ). Natomiast nie stwierdzono różnic w rozkładzie płci pomiędzy grupą III a grupą I, chłopcy odpowiednio 53% vs 57% ( $p=0,8$ ).



## 4.2. Badanie ankietowe

### *Wyniki badania ankietowego grupy I*

W grupie I badanie ankietowe przeprowadzono u 37 dzieci (21 chłopców i 16 dziewczynek) w średnim wieku 8,4 lat (Q1-Q3: 5,8 - 14,8 lat) oraz u 28 dzieci z grupy kontrolnej (19 chłopców i 9 dziewczynek) w średnim wieku 11 lat (Q1-Q3: 9 – 13,2 lat).

W grupie I rodzice zgłaszali wysoką częstość infekcji układu oddechowego (w porównaniu do zdrowych rówieśników lub/i zdrowego rodzeństwa) w pierwszym roku u 29 (78%) dzieci (pytania 1, 2 ankiety) oraz u 20 (54%) z nich w ostatnim roku (pytania 5, 6 ankiety) ( $p=0,27$ ). Jednakże, w porównaniu do pierwszego roku, zachorowania w ostatnim roku (pytania 3, 9, 11 ankiety) były o mniejszej częstości u 21 (57%) i o mniejszej ciężkości u 13 (35%). Najczęściej ustalonymi rozpoznaniem w czasie zachorowań u dzieci grupy I były: świsty oddechowe w trakcie infekcji wirusowej - u 27 (73%), nawracające zapalenia oskrzeli - u 21 (57%), zapalenia zatok/spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła - u 17 (46%) oraz nawrotowy kaszel - u 17 (46%).

Pomimo ustalonego już rozpoznania WDO, u 13 (35%) dzieci grupy I rozpoznawano dodatkowo astmę i wdrażano przewlekłe leczenie przeciwastmatyczne (wziewne kortykosteroidy w monoterapii u 5 dzieci, montelukast w monoterapii u 1, leczenie skojarzone u 7).

W grupie I uciążliwy kaszel poinfekcyjny (trwający krócej niż 4 tygodnie) (pytanie 4 ankiety) był zgłaszany przez rodziców u 21 (57%) dzieci w pierwszym roku i był zgłaszany w zbliżonym odsetku dzieci (43%,  $n=16$ ) w ostatnim roku (pytanie 10 ankiety) (różnica statystycznie nieistotna,  $p=0,2$ ). Kaszel przewlekły (utrzymujący się powyżej 4 tygodni) w pierwszym roku (pytanie 4 ankiety) występował tylko u 9 (24%) dzieci i był zgłaszany u podobnego odsetka dzieci w ostatnim roku (21%,  $n=8$ ) (pytanie 10 ankiety) (różnica statystycznie nieistotna,  $p=0,78$ ).

Nietolerancja wysiłku fizycznego (męczenie się szybsze niż u rówieśników) (pytanie 18 ankiety) była obserwowana przez rodziców u 19 (51%) badanych, a kaszel związany z wysiłkiem fizycznym (pytanie 19 ankiety) występował u 17 (46%) z nich. Z kolei 13 (35%) dzieci uczęszczało na dodatkowe zajęcia sportowe i nie zgłaszało objawów zakłócających aktywność fizyczną (pytanie 20 ankiety).

U 29 (78%) dzieci rodzice opisywali kaszel w trakcie infekcji układu oddechowego jako szczekający lub dudniący (pytanie 16 ankiety); z kolei określenie „dziwny, trudny do określenia, zwracający uwagę innych osób” wybrało 21 (57%) ankietowanych rodziców. U 13

(35%) dzieci kaszel szczekający/dudniący występował również poza epizodami infekcji (pytanie 17 ankiety).

Porównanie wyników badania ankietowego między grupą badaną (grupa I) a grupą kontrolną (dzieci z astmą) wykazało następujące różnice: (1) znamienne większy odsetek dzieci z WDO wymagał hospitalizacji z powodu zakażenia dróg oddechowych (86% vs 54%,  $p=0,003$ ); (2) znamienne większy odsetek dzieci z WDO chorował na zapalenia oskrzeli w roku poprzedzającym badanie (59% vs 32%,  $p=0,03$ ) (nie zaobserwowano takich różnic dla zapaleń płuc i zakażeń górnych dróg oddechowych); (3) w przeciwieństwie do dzieci z WDO, u dzieci z astmą nie występował już przewlekły kaszel (trwający powyżej 4 tygodni) w ostatnim roku (21% vs 0%,  $p=0,01$ ); (4) znamienne większy odsetek rodziców dzieci z WDO zgłaszał konieczność kilku wizyt u lekarza w czasie jednej infekcji układu oddechowego (modyfikacja wcześniej zleconego leczenia) w ostatnim roku (54% vs 21%,  $p=0,01$ ) (brak takich różnicy w odniesieniu do pierwszego roku 62% vs 50%,  $p=0,34$ ).

W zakresie pozostałych badanych zagadnień nie wykazano różnic istotnych statystycznie. Badane grupy nie różniły się pod względem występowania czynników mogących wpływać na częstość zachorowań infekcyjnych. Zestawienie wyników przedstawiono w tabelach 5 i 6.

Rodzice dzieci z grupy I mieli trudność w opisaniu kaszlu występującego u ich dzieci zarówno w czasie infekcji, jak i poza nią (pytania 16, 17 ankiety) – tylko 8 (21%) rodzicom wystarczało jedno określenie, pozostali rodzice wybierali od 2 do 5 określeń kaszlu (mediana ilości określeń 2 [Q1-Q3: 1-3]). Rodzice dzieci z astmą wybierali jedno (71%) lub dwa (29%) określenia kaszlu.

Tabela 5. Porównanie objawów infekcyjnych układu oddechowego w grupie I i w grupie kontrolnej (wyniki badania ankietowego)

	Grupa I (WDO) n=37			Grupa kontrolna (astma) n=28		
	Pierwszy rok	Ostatni rok	p	Pierwszy rok	Ostatni rok	p
Wysoka częstość infekcji (w porównaniu do zdrowego rodzeństwa/rówieśników)	29 (78%)	20 (54%)	0,27	21 (75%)	10 (36%)	<b>0,003</b>
Przebieg infekcji układu oddechowego – konieczność kilku wizyt lekarskich i modyfikacji leczenia	23 (62%)	20 (54%)	0,48	14 (50%)	6 (21%)	<b>0,02</b>
Kaszel poinfekcyjny (do 4 tyg)	21 (57%)	16 (43%)	0,24	14 (50%)	11 (39%)	0,42
Kaszel przewlekły (powyżej 4 tyg)	9 (24%)	8 (21%)	0,78	8 (10%)	0 (0%)	<b>0,002</b>
Pierwszy rok: oznacza pierwszy rok po ustaleniu rozpoznania; Ostatni rok: oznacza rok poprzedzający obecne badanie						

Tabela 6. Częstości i iloraz szans obecności czynników środowiskowych oraz zakresu objawów chorobowych u dzieci grupy I w porównaniu do grupy kontrolnej (wyniki badania ankietowego)

	Grupa I (WDO) n=37	Grupa kontrolna (astma) n=28	p	OR* [95%CI]	p
Wiek (lata) w czasie obecnego badania <i>mediana [Q1-Q3]</i>	8,3 [5,8 – 14,8]	11 [9-13,2]	0,001		
Wiek (lata) ustalenia rozpoznania <i>mediana [Q1-Q3]</i>	3,1 [0,08 – 12,7]	5 [4-5]	0,17		
Płeć (dziewczynki/chłopcy)	16/21	9/19	0,36		
Uczęszczanie do żłobka	2 (5%)	2 (7%)	0,8	0,74 [0,98 – 5,63]	0,77
Uczęszczanie do przedszkola	30 (81%)	24 (86%)	0,8	0,71 [0,19 – 2,73]	0,62
Posiadanie rodzeństwa	29 (78%)	24 (86%)	0,6	0,6 [0,16 – 2,25]	0,75
Narażenie na dym tytoniowy	7 (19%)	9 (32%)	0,24	0,49 [0,16 – 1,54]	0,22
Dodatni wywiad atopowy w rodzinie	12 (32%)	13 (46%)	0,28	0,55 [0,2 – 1,52]	0,25

<i>Ciąg dalszy Tabeli 6</i>	Grupa I (WDO) n=37	Grupa kontrolna (astma) n=28	p	OR* [95%CI]	p
Zagadnienia ankiety:					
Wysoka częstość infekcji w pierwszym roku (w porównaniu do zdrowego rodzeństwa/ rówieśników)	29 (78%)	21 (75%)	0,95	1,2 [0,38 – 3,85]	0,75
Wysoka częstość infekcji w ostatnim roku (w porównaniu do zdrowego rodzeństwa/ rówieśników)	20 (54%)	10 (36%)	0,14	2,1 [0,77 – 5,8]	0,14
Zmniejszenie liczby zachorowań	21 (57%)	16 (57%)	0,22	0,98 [0,37 – 2,65]	0,98
Zmniejszenie ciężkości zachorowań	13 (35%)	13(46%)	0,14	0,62 [0,23 – 1,7]	0,36
Kaszel poinfekcyjny (do 4 tyg) w pierwszym roku	21 (57%)	14 (50%)	0,58	1,3 [0,49 – 3,5]	0,59
Kaszel poinfekcyjny (do 4 tyg) w ostatnim roku	16 (43%)	11 (39%)	0,75	1,2 [0,43 – 3,2]	0,75
Kaszel przewlekły (powyżej 4 tyg) w pierwszym roku	9 (24%)	3 (10%)	0,18	2,68 [0,65 – 11,0]	0,17
Kaszel przewlekły (powyżej 4 tyg) w ostatnim roku	8 (21%)	0 (0%)	<b>0,01</b>	16,4 [0,9 – 297,9]	<b>0,006</b>

<i>Ciąg dalszy Tabeli 6</i>	Grupa I (WDO) n=37	Grupa kontrolna (astma) n=28	p	OR* [95%CI]	p
Przebieg infekcji układu oddechowego w pierwszym roku – konieczność kilku wizyt lekarskich i modyfikacji leczenia	23 (62%)	14 (50%)	0,34	1,64 [0,6 – 4,44]	0,33
Przebieg infekcji układu oddechowego w ostatnim roku – konieczność kilku wizyt lekarskich i modyfikacji leczenia	20 (54%)	6 (21%)	<b>0,01</b>	4,3 [1,42 – 13,1]	<b>0,01</b>
Zachorowania na zapalenia płuc w ostatnim roku	11 (30%)	4 (14%)	0,16	2,5 [0,71- 9,06]	0,15
Zachorowania na zapalenia oskrzeli w ostatnim roku	22 (59%)	9 (32%)	<b>0,03</b>	3,1 [1,1 – 8,7]	<b>0,03</b>
Zachorowania na zakażenia górnych dróg oddechowych w ostatnim roku	34 (92%)	24 (86%)	0,4	1,89 [0,39 – 9,2]	0,43
Konieczność hospitalizacji z powodu infekcji układu oddechowego	32 (86%)	15 (54%)	<b>0,003</b>	5,55 [1,67 – 18,4]	<b>0,005</b>
Nietolerancja wysiłku fizycznego	19 (51%)	13 (46%)	0,69	1,2 [0,46 – 3,26]	0,69
Kaszel związany z wysiłkiem fizycznym	17 (46%)	11 (39%)	0,59	1,3 [0,48 – 3,56]	0,59
Uczęszczanie na dodatkowe zajęcia fizyczne	13 (35%)	14 (50%)	0,23	0,54 [0,2 – 1,48]	0,23

Q1-Q3 – rozstęp kwartyłowy, OR – iloraz szans, 95%CI – 95% przedział ufności \*OR dla grupy kontrolnej=1

### *Wynik telefonicznego badania ankietowego grupy IIA*

Ankieta telefoniczną przeprowadzono u 14 z 25 pacjentów (56%) grupy IIA (mała liczebność ankietowanej grupy wynikała głównie z braku dostępności aktualnych danych teleadresowych). Sześcioro (43%) rodziców tych pacjentów stwierdziło, że ich dziecko ma nadal problemy zdrowotne, ale jednocześnie 5 z nich określiło ten problem jako istotnie mniejszy niż bezpośrednio po ustaleniu rozpoznania WDO (pytanie 1 ankiety telefonicznej). Czworo (28%) dzieci pozostaje nadal w opiece specjalistycznej (pulmonologicznej) (pytanie 3 ankiety telefonicznej). Pięcioro dzieci (36%) przebyło infekcję układu oddechowego (zapalenie płuc lub zapalenie oskrzeli) w ostatnim roku (pytanie 2 ankiety telefonicznej). Sześcioro (43%) dzieci nie toleruje wysiłku fizycznego (pytanie 4 ankiety telefonicznej).

Grupa IIA nie różniła się istotnie od grupy I pod względem odsetka dzieci z nietolerancją wysiłku fizycznego, jak również pod względem odsetka dzieci, u których nastąpiło zmniejszenie liczby zachorowań w okresie od momentu ustalenia rozpoznania do chwili, w której przeprowadzono badanie. Rodzice dzieci grupy IIA znacznie częściej niż rodzice dzieci grupy I zgłaszali zmniejszenie ciężkości zachorowań infekcyjnych swoich dzieci. Zgłaszali oni również w istotnie wyższym odsetku niż rodzice dzieci grupy I niższą częstość zachorowania na zapalenie płuc lub/i zapalenie oskrzeli w ostatnim roku. Porównanie grupy I z grupą IIA zostało przedstawione w tabeli 7.

Tabela 7. Porównanie zakresu problemów oddechowych grupy I oraz grupy IIA (dane ankietowe)

	Grupa I n=37	Grupa IIA n=14	p
Zachorowania na zapalenia oskrzeli lub/i zapalenie płuc w ostatnim roku	26 (70%)	5 (36%)	<b>0,024</b>
Nietolerancja wysiłku fizycznego w ostatnim roku	19 (51%)	6 (43%)	0,58
Zmniejszenie liczby zachorowań	21 (57%)	8 (57%)	0,98
Zmniejszenie ciężkości zachorowań	13 (35%)	13 (93%)	<b>0,0002</b>

### 4.3. Wyniki badań czynnościowych płuc

#### *Wyniki badania podstawowego*

Podstawowe badanie czynnościowe w grupie I wykonało 30 dzieci (11 dziewczynek, 19 chłopców; w wieku od 5,8 do 14,8 lat (mediana 8,9 lat)), w tym badanie spirometryczne wykonało 23 dzieci, i również 23 dzieci wykonało badanie IOS (należy zauważyć, że 15 dzieci wykonało poprawnie obydwa rodzaje badań czynnościowych płuc).

Wszystkie analizowane parametry spirometryczne (wyrażane jako odsetek parametru badanego do wartości należnej, tj. obserwowanej w populacji dzieci zdrowych) były istotnie niższe od wartości 100% (tab. 8).

Podobna analiza statystyczna, tym razem z wykorzystaniem wyznaczania liczby SR dla tych samych parametrów badania spirometrycznego (z wyjątkiem PEF – brak danych dla tego parametru dla populacji zdrowej) przyniosła podobne wyniki. Wartości SR dla FEV1%FVC, FEV1, FVC, FEF25/75 były istotnie niższe od 0. Należy zauważyć, że SR tylko dla FVC było mniejsze od wartości -1,645, tj. od wartości uznawanej jako dolna granica normy (tab. 9).

Tabela 8. Wyniki badań czynnościowych płuc u dzieci grupy I (prezentacja odsetka wartości należnej danego parametru)

Parametr	Średnia ± SD	95%CI	p*
Badanie spirometryczne (n=23)			
FEV1%FVC	95,30 ± 8,33	78,97 – 111,33	0,013
FEV1	93,61 ± 12,6	68,91 – 118,3	0,024
FVC	91,74 ± 13,76	64,77 – 118,71	0,009
PEF	78,26 ± 13,65	51,5 – 105,1	<0,001
FEF25/75	88,43 ± 19,05	50,2 – 126,63	0,008
Badanie oscylometrii impulsowej (n=23)			
R5	108,13 ± 19,44	70 – 146,23	0,057
R20	97,57 ± 19,01	60,31 – 134,83	0,545
X5	74,78 ± 43,66	-9,79 – 160,35	0,011
*w porównaniu do wartości 100%			
Średnia ± SD – średni %wn ± odchylenie standardowe; 95%CI – 95% przedział ufności %wn – odsetek wartości należnej			



Tabela 9. Wyniki badania czynnościowego płuc (badanie spirometryczne) u dzieci grupy I (prezentacja wartości SR dla danego parametru) (n=23)

Parametr	Średnia wartość SR	95% CI	p*
FEV1%FVC	-0,376	-0,744 – (-0,006)	0,046
FEV1	-0,928	-1,640 – (-0,216)	0,013
FVC	-1,733	-2,723 – (-0,743)	0,002
FEF25/75	-0,735	-1,147 – (-0,324)	0,001
*w porównaniu do wartości 0 95%CI – 95% przedział ufności			

Z kolei, analiza statystyczna parametrów badania IOS wykazała, że jedynie średni odsetek wartości należnej parametru X5 wykazywał wartości istotnie niższe niż 100%, podczas gdy średnie odsetki wartości należnych parametrów R5 i R20 nie różniły się istotnie od 100%. Należy zauważyć, że średni odsetek wartości należnej dla R5 był wyższy niż 100% (na granicy znamienności statystycznej) (tab. 8).

Uwzględniając przyjęte kryteria interpretacji badań czynnościowych (wg tab. 3) w zakresie wartości parametrów spirometrycznych stwierdzono:

- prawidłową spirometrię (bez zmian) u 14 (61%) dzieci,
- zmiany obturacyjne u 4 (17%) dzieci,
- zmiany restrykcyjne u 5 (22%) dzieci.

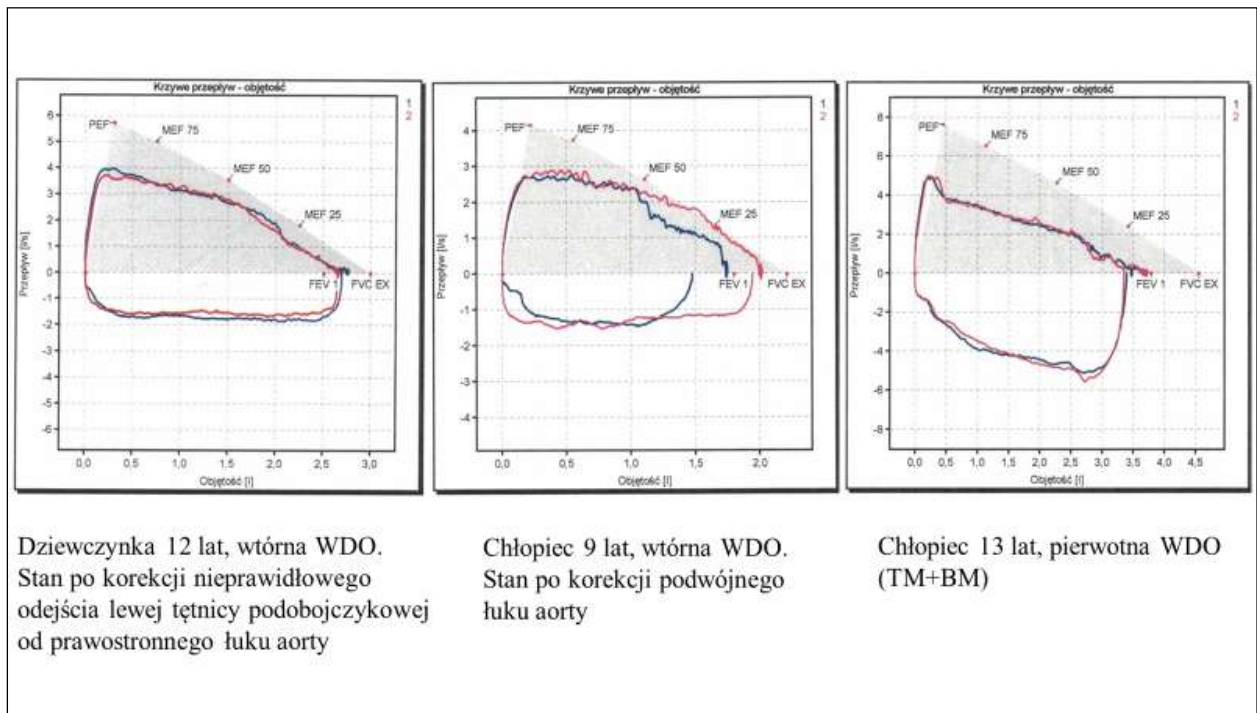
Należy zauważyć, że u 3 (13%) dzieci z grupy I stwierdzono kształt krzywej przepływ-objętość bardzo charakterystyczny dla obturacji centralnych dróg oddechowych (ryc. 6).

Przyjmując większą trafność badania spirometrycznego w porównaniu do badania IOS, dla kategoryzacji zmian czynnościowych płuc, ustalono w grupie I:

- prawidłowe badania czynnościowe (bez zmian) u 20 (67%) dzieci,
- zmiany restrykcyjne u 6 (20%) dzieci,
- zmiany obturacyjne u 4 (13%) dzieci.

Charakterystykę kliniczną w poszczególnych kategoriach zmian w badaniu czynnościowym płuc dzieci grupy I przedstawiono w tabeli 10.

Rycina 6. Przykłady krzywej przepływ-objętość z wyraźnymi cechami obturacji centralnych dróg oddechowych



Dla określenia, która z metod badań czynnościowych płuc jest korzystniejsza dla obiektywizacji obecności i nasilenia objawów klinicznych u dzieci z WDO dokonano porównania wyników parametrów podstawowych zarówno IOS, jak i spirometrii z uwzględnieniem zgłaszanych problemów klinicznych.

Oceny tej dokonano w grupie dzieci, u których przeprowadzono oba badania (n=15). Jednakże, żadna z zastosowanych zmiennych niezależnych (nietolerancja wysiłku fizycznego, kaszel zaburzający wysiłek fizyczny, rozpoznanie astmy, zażywanie leków przeciwastmatycznych) nie ujawniła istotnych statystycznie różnic między średnimi wartościami parametrów zarówno spirometrii (FEV1, FVC, PEP, FEF25/75) jak i IOS (R5, R20, X5). Z tego względu należy przyjąć, że obie metody są równoważne dla oceny zaburzeń czynnościowych płuc u dzieci z WDO.

Tabela 10. Charakterystyka kliniczna wraz z próbą rozkurczową i testem wysiłkowym dzieci grupy I w poszczególnych kategoriach zmian w podstawowym badaniu czynnościowym płuc

Cecha kliniczna	Kategorie zmian w badaniu czynnościowym płuc		
	badanie prawidłowe (bez zmian) n=20	zmiany restrykcyjne n=6	zmiany obturacyjne n=4
Pierwotna WDO w tym s/p ET	18 (90%) 2	4 (67%) 1	4 (100%) 1
Wtórna WDO	2 (10%)	2 (33%)	0 (0%)
TM z towarzyszącą LM lub BM	5 (25%) u 4 LM, u 1 BM	2 (33%) u 2 BM	2 (50%) u 1 LM, u 1 BM
Rozpoznanie astmy Leczenie:	8 (44%)	1 (17%)	3 (75%)
wGKS	4	1	1
montelukast	1	0	0
wGKS+montelukast	3	0	2
Ograniczenie tolerancji wysiłku fizycznego	12 (60%)	2 (33%)	2 (50%)
Kaszel związany z wysiłkiem fizycznym	11 (55%)	1 (17%)	2 (50%)
Dodatnia próba rozkurczowa	2 (10%)	0	2 (50%)
Dodatni test wysiłkowy	0	1 (17%)	0
WDO - wiotkość dróg oddechowych, TM – wiotkość tchawicy, LM – wiotkość krtani, BM – wiotkość oskrzeli, s/p ET – stan po atrezji przełyku z przetoką przełykowo-tchawiczą wGKS- wziewne glikokortykosteroidy (%) – odsetek dzieci w danej kategorii			

### Wyniki próby rozkurczowej

Próbie rozkurczową wykonało w sumie 30 dzieci z grupy I. Jej równoczesna ocena w badaniu spirometrycznym oraz IOS była możliwa u 15 badanych i była uzależniona względami kooperacyjnymi.

Próbie rozkurczową akceptowalną technicznie w badaniu spirometrycznym przeprowadzono u 22 dzieci. W próbie tej stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy średnią różnic odsetka wartości należnej FEV1 w pomiarze podstawowym, a średnią różnic odsetka wartości należnej FEV1 po podaniu salbutamolu równą 4,9% (95% CI: 1,28% – 8,53%) (p=0,01).

Także istotną statystycznie różnicę stwierdzono pomiędzy średnią różnic odsetka wartości należnej FEF 25/75 w pomiarze podstawowym, a średnią różnic odsetka wartości należnej FEF 25/75 po podaniu salbutamolu równą 8,82% (95%CI: 0,73% - 16,9%) (p=0,03).

W zakresie parametru FVC różnica ta nie była istotna statystycznie (1,95%, 95%CI: 0,86% – 4,77%) (p=0,16). W tabeli 11 zaprezentowano zmienności wartości parametrów spirometrycznych przed i po salbutamolu.

Tabela 11. Wartość wybranych parametrów spirometrycznych przed i po podaniu salbutamolu wyrażona w odsetku wartości należnej w grupie I (n=22)

Parametr	Pomiar		p
	podstawowy (przed salbutamolem)	po salbutamolu	
FEV1	94 (88,3 – 99,7)	98,9 (92,89 – 104,93)	0,01
FVC	92,27 (86,49 – 98,06)	94,23 (89,20 – 99,26)	0,16
FEF 25/75	88,68 (80,5 – 96,810)	97,5 (89,88 – 105,12)	0,03
średnia (95%CI) średnia - % wartości należnej; 95% CI – 95% przedział ufności			

Z kolei, w tabeli 12 przedstawiono względną zmianę poszczególnych parametrów spirometrycznych ( $\Delta\%$ ) w próbie rozkurczowej w stosunku do wartości należnej oraz do wartości podstawowej. Wartość parametru  $\Delta\%$ FEV1 większą niż 12%:

- osiągnęło 4 (18%) dzieci, gdy był on wyliczony w stosunku do wartości należnej,
- osiągnęło 5 (23%) dzieci, gdy był on wyliczany w stosunku do wartości podstawowej.

Tabela 12. Względna zmiana ( $\Delta\%$ ) wybranych parametrów spirometrycznych przed i po podaniu salbutamolu wyrażona w stosunku do wartości należnej i wartości podstawowej w grupie I (n=22)

Parametr	Wartość względnej zmiany ( $\Delta\%$ ) w stosunku do:	
	wartości należnej	wartości podstawowej
$\Delta\%$ FEV1	5,02 $\pm$ 8,21 (1,59 – 8,45)	5,69 $\pm$ 9,40 (1,76 – 9,62)
$\Delta\%$ FVC	2,19 $\pm$ 6,17 (-0,39 – 4,76)	2,99 $\pm$ 7,90 (-0,39 – 6,29)
$\Delta\%$ FEF 25-75	8,72 $\pm$ 18,14 (1,14 – 16,30)	12,94 $\pm$ 23,20 (3,24 – 22,64)
średnia $\pm$ SD (95%CI) SD – odchylenie standardowe, 95%CI – 95% przedział ufności		

Natomiast próba rozkurczowa w badaniu IOS została wykonana u 22 dzieci grupy I. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy średnią różnic odsetka wartości należnej dla danego parametru w pomiarze podstawowym (przed salbutamolem) a średnią różnic odsetka wartości należnej tego parametru po podaniu salbutamolu dla R5 oraz R20, odpowiednio: -17,8%wn (95%CI: od -25,5 do -10,03) (p=0,001) oraz -13,05%wn (95%CI: od -19,58 do -6,51) (p=0,0004). Natomiast nie odnotowano istotnych różnic w X5 między pomiarami, tj. -7,2%wn (95%CI: od -21,45 do 7,0,9) (p=0,3). Charakterystykę wartości pomiarów IOS przed i po salbutamolu przedstawia tabela 13.

Wartości względnej zmiany parametrów IOS w próbie rozkurczowej ( $\Delta\%$ ) wyliczone zarówno w stosunku do wartości należnej, jak i w stosunku do wartości podstawowej przedstawiono w tabeli 14. Wartość parametru  $\Delta\%$ R5 mniejszą niż -40% osiągnęło tylko 1 (5%) dziecko. I właśnie to dziecko miało również dodatnią próbę rozkurczową w ocenie spirometrycznej.

Podsumowując, wśród 30 dzieci grupy I, które wykonały próbę rozkurczową, u 4 (13%) z nich stwierdzono wynik dodatni (wg kryteriów zawartych w tab. 3). Wśród tych 4 dzieci: 2 z nich należało do kategorii obturacyjnych zmian w podstawowym badaniu czynnościowym płuc, 2 kolejnych do kategorii zmian restrykcyjnych (tab. 10).

Tabela 13. Wartości wybranych parametrów IOS przed i po podaniu salbutamolu wyrażone w odsetku wartości należnej w grupie I (n=22)

Parametr	Pomiar		p
	podstawowy (przed salbutamolem)	po salbutamolu	
R5	109,27 (101,30 – 117,25)	91,5 (81,94 - 101,06)	0,001
R20	96,91 (88,89 – 104,93)	83,86 (78,51 – 89,21)	0,000
X5	75,23 (56,58 – 93,88)	68,04 (55,41 – 80,86)	0,3
średni (95%CI) średnia - % wartości należnej; 95% CI – 95% przedział ufności			

Tabela 14. Względna zmiana ( $\Delta\%$ ) wybranych parametrów IOS przed i po podaniu salbutamolu wyrażona w stosunku do wartości należnej i wartości podstawowej w grupie I (n=22)

Parametr	Wartość względnej zmiany ( $\Delta\%$ ) w stosunku do:	
	wartości należnej	wartości wyjściowej
$\Delta\%R5$	-18,59 $\pm$ 16,57 (-25,52 do -11,67)	-15,98 $\pm$ 15,82 (-22,59 do -9,37)
$\Delta\%R20$	-12,79 $\pm$ 14,65 (-18,91 do -6,69)	-11,48 $\pm$ 13,33 (-17,05 do -5,91)
$\Delta\%X5$	-6,16 $\pm$ 32,34 (-19,67 do 7,36)	-35,79 $\pm$ 96,69 (-76,19 do 4,62)
średnia $\pm$ SD (95%CI) SD – odchylenie standardowe, 95%CI – 95% przedział ufności		

#### 4.4. Test wysiłkowy

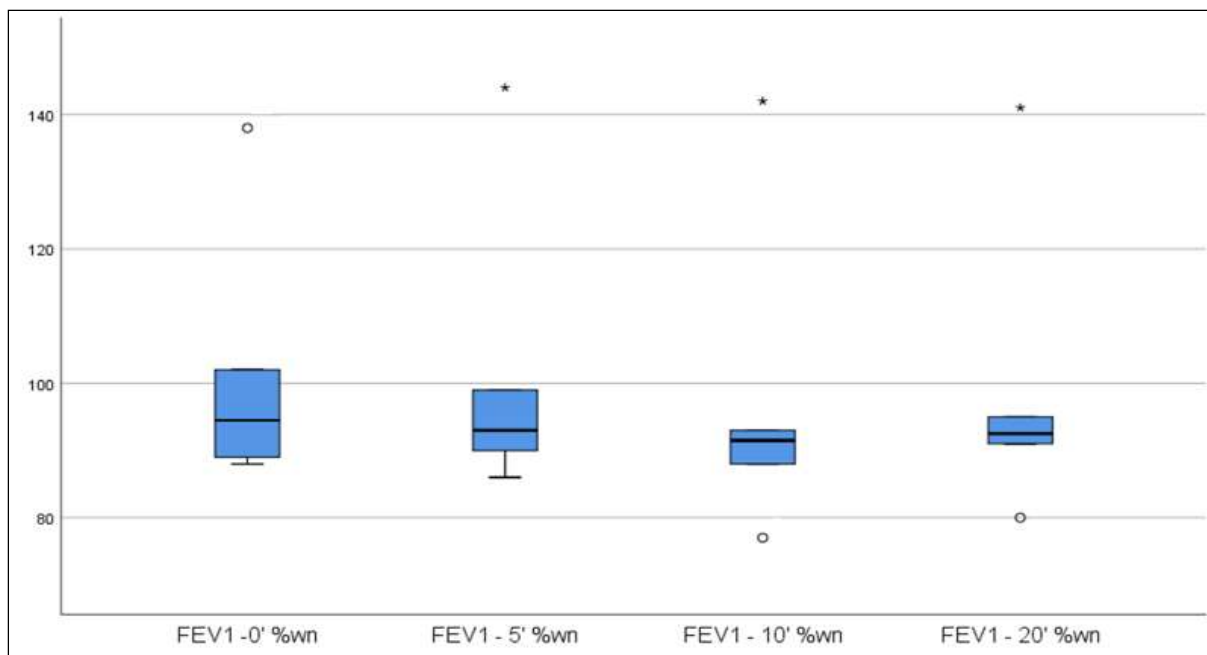
Test wysiłkowy ukończyło 26 dzieci (10 dziewczynek, 16 chłopców; w wieku od 5,8 do 14,8 lat (mediana 8,9 lat)). Sześcioro z nich oceniono w badaniu spirometrycznym, pozostałych 20 w badaniu IOS.

U dzieci wykonujących test wysiłkowy z oceną spirometryczną nie stwierdzono istotnych zmian wartości FEV1 (wyrażonego jako odsetek wartości należnej) przed oraz w poszczególnych minutach powysiłkowych (tab. 15, ryc. 7). Z kolei, tylko jedno dziecko spełniło kryterium dodatniego testu wysiłkowego – osiągnęło największe obniżenie pomiaru FEV1 w 10 min po zakończonym wysiłku fizycznym, wyznaczony parametr  $\Delta\%FEV1$  był równy -13,5%. U 3 dzieci parametr ten znajdował się w zakresie od -8,8% do -5,4%, natomiast u 2 dzieci obserwowano jego zwiększenie w zakresie od 2,2% do 3,4%.

Tabela 15. Rozkład zmienności FEV1 (%wn) przed i po zakończonym wysiłku w grupie I (n=6)

	0 min	5 min	10 min	20 min	p
FEV1	95 (89-102)	93 (90-99)	92 (88-93)	93 (91-95)	0,56
Mediana (Q1-Q3) – wartość środkowa (rozstęp kwartylowy) odsetka wartości należnej FEV1 – 0 min – pomiar podstawowy (tj. przed wysiłkiem) FEV1 – 5 min, 10 min, 20 min – pomiar odpowiednio po 5, 10 i 20 minutach od zakończenia wysiłku %wn - % wartości należnej					

Rycina 7. Rozkład zmienności FEV1 (%wn) przed i w poszczególnych minutach po zakończonym wysiłku w grupie I



FEV1 – 0' – pomiar podstawowy (tj. przed wysiłkiem)

FEV1 – 5', 10', 20' – pomiar odpowiednio po 5, 10 i 20 minutach od zakończenia wysiłku  
 %wn - % wartości należnej

kreska – mediana; górny i dolny brzeg kwadratu – kwartyli Q3 i Q1

wąsy – wyniki odległe o nie więcej niż 1,5 rozstępu kwartylowego

kółka - obserwacje odległe 1,5 - 3 rozstępów kwartyli

gwiazdki - obserwacje odległe >3 rozstępów kwartyli

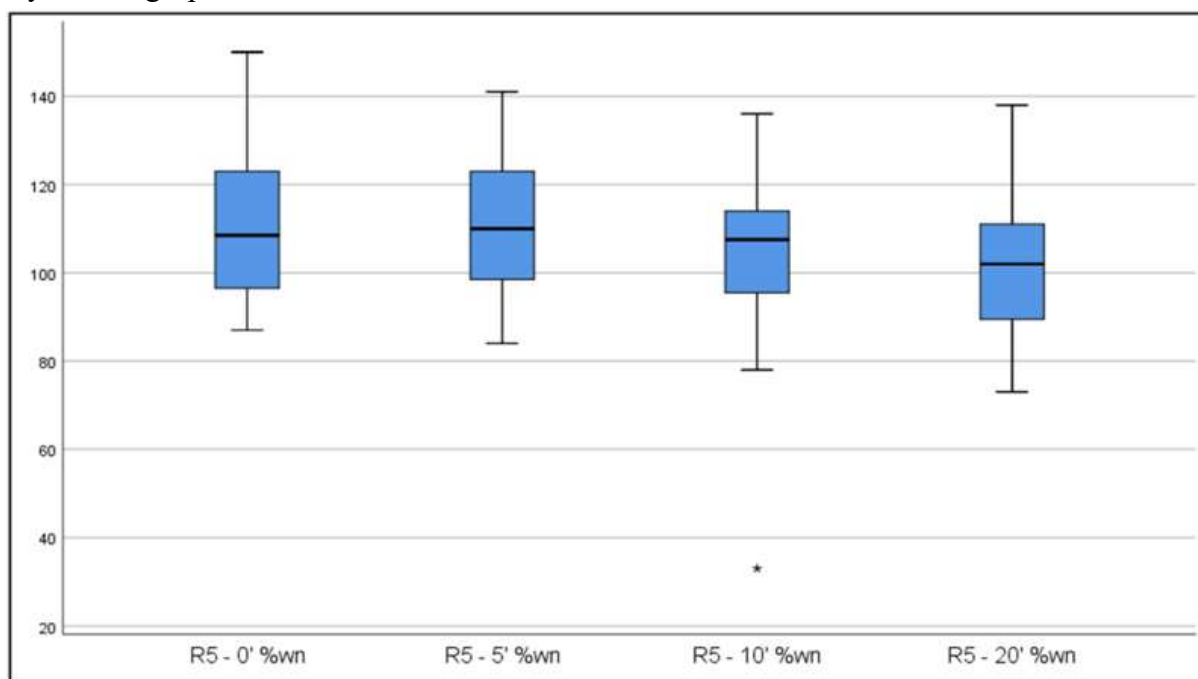
U badanych dzieci analiza wartości parametrów R5 (wyrażonego jako odsetek wartości należnej) uzyskiwanych w trakcie testu wysiłkowego nie wykazała istotnych różnic (tab.16, ryc. 8). Należy zauważyć, że żadne dziecko nie spełniło kryterium dodatniego testu wysiłkowego w ocenie IOS, tj. wzrostu  $\Delta\%R5$  powyżej 50% w pomiarze powysiłkowym. Natomiast u 9 dzieci obserwowano wzrost tego parametru ( $\Delta\%R5$ ) w zakresie od 3,03% do 8%, a u 11 dzieci jego obniżenie w zakresie od -30,5% do -11,03%.



Tabela 16. Rozkład zmienności R5 (%wn) przed i po zakończonym wysiłku w grupie I (n=20)

	0 min	5 min	10 min	20 min	p
R5	109 (97 -123)	110 (99 - 123)	108 (96 - 114)	102 (90 -111)	0,35
Mediana (Q1-Q3) – wartość środkowa (rozstęp kwartyłowy) odsetka wartości należnej R5 – 0 min – pomiar podstawowy (tj. przed wysiłkiem) R5 – 5 min, 10 min, 20 min – pomiar odpowiednio po 5, 10 i 20 minutach od zakończenia wysiłku %wn - % wartości należnej					

Rycina 8. Rozkład zmienności R5 (%wn) przed i w poszczególnych minutach po zakończonym wysiłku w grupie I



R5 – 0' – pomiar podstawowy (tj. przed wysiłkiem)

R5 – 5', 10', 20' – pomiar odpowiednio po 5, 10, 20 minutach od zakończenia wysiłku

%wn - % wartości należnej

kreska – mediana; górny i dolny brzeg kwadratu – kwartyły Q3 i Q1

wąsy – wyniki odległe o nie więcej niż 1,5 rozstępu kwartyłowego

gwiazdka - obserwacja odległa >3 rozstępy kwartyli

Podsumowując, wśród 26 dzieci grupy I wykonujących test wysiłkowy, tylko u jednego wykazano powysiłkową nadreaktywność oskrzeli (dodatni test wysiłkowy). Wg przyjętych kategorii zmian w badaniach czynnościowych płuc, dziecko to należało do kategorii zmian restrykcyjnych (tab. 10).

#### **4.5. Związek pomiędzy czynnikami, objawami klinicznymi u dzieci w pierwszym roku po ustaleniu rozpoznania WDO a stanem klinicznym w okresie szkolnym**

W celu ustalenia związku pomiędzy obecnością objawów klinicznych w pierwszym roku oraz obecnością objawów klinicznych w ostatnim roku i wynikami badań czynnościowych płuc wśród tych dzieci przeprowadzono analizę regresji logistycznej (metodą "stepwise").

Za zmienną zależną przyjmowano następujące dane raportowane w odniesieniu do ostatniego roku: zwiększoną częstość infekcji, konieczność kilku wizyt lekarskich i modyfikacji leczenia w trakcie zachorowań infekcyjnych, występowanie kaszlu poinfekcyjnego (do 4 tygodni), występowanie kaszlu przewlekłego, zachorowanie na zapalenie płuc, zachorowanie na zapalenie oskrzeli, zachorowania na zakażenia górnych dróg oddechowych, konieczność hospitalizacji z powodu zakażenia układu oddechowego, obniżenie tolerancji wysiłku fizycznego, występowanie kaszlu w trakcie wysiłku fizycznego, uczęszczanie na dodatkowe zajęcia ruchowe, przyjmowanie przewlekłego leczenia przeciwastmatycznego oraz wynik badania spirometrycznego wg przyjętych kategorii zmian w badaniach czynnościowych płuc (tab. 10).

Jako zmienne objaśniające wykorzystano dane raportowane w odniesieniu do pierwszego roku: zwiększoną częstość infekcji, konieczność kilku wizyt lekarskich i modyfikacji leczenia w trakcie zachorowań infekcyjnych, występowanie kaszlu poinfekcyjnego (do 4 tygodni), występowanie kaszlu przewlekłego oraz płeć, wiek ustalenia rozpoznania WDO oraz wiek dziecka w trakcie obecnego badania.

Analiza wykazała istotne ryzyko dla:

- (1) obecności kaszlu przewlekłego w ostatnim roku, jeśli był obecny kaszel przewlekły w pierwszym roku (OR=10,4; 95%CI 1,8-61,7; p=0,0073);
- (2) obecności kaszlu w trakcie wysiłku fizycznego w ostatnim roku, jeśli obecny był kaszel przewlekły w pierwszym roku (OR=6,3; 95%CI 1,1 - 36,3; p=0,051);
- (3) obecności zmian obturacyjnych w badaniu czynnościowym płuc, jeśli był obecny kaszel przewlekły w pierwszym roku (OR=16,5; 95%CI 1,4 - 201,3; p=0,016);
- (4) obecności zachorowania na zapalenie płuc w ostatnim roku, jeśli był młodszy wiek dziecka w czasie obecnego badania (OR=0,9, 95%CI 0,93 - 0,99; p=0,010).

Podsumowując, spośród analizowanych objawów klinicznych występujących u dzieci w pierwszym roku tylko przewlekły kaszel (utrzymujący się powyżej 4 tygodni) był istotnym czynnikiem ryzyka dla obecności przewlekłego kaszlu w ostatnim roku (OR=10,4), obecności kaszlu powysiłkowego (OR=6,3) oraz wystąpienia zmian obturacyjnych w badaniu

czynnościowym płuc (OR=16,5). Natomiast młodszy wiek w trakcie obecnego badania był istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zapaleń płuc w ostatnim roku (OR=0,9).

Tak więc, spośród analizowanych czynników tylko przewlekły kaszel występujący w pierwszym roku od ustalenia WDO był istotnym czynnikiem ryzyka utrzymywania się kaszlu przewlekłego i kaszlu powysiłkowego, a także obecności zmian obturacyjnych płuc w wieku szkolnym badanych dzieci.

## 5. DYSKUSJA

### *Kliniczne zróżnicowanie dzieci z WDO*

Dzieci z WDO stanowią grupę bardzo różnorodną pod względem chorób współistniejących, a tym samym także pod względem przebiegu klinicznego (1, 5-7). Zarówno wcześniactwo, wrodzona wada serca, jak i zaburzenia rozwoju psychomotorycznego (m.in. mózgowe porażenie dziecięce, zdefiniowane zespoły genetyczne, chromosomopatie), które są często chorobami wiodącymi u dzieci z WDO, znacząco wpływają na występowanie takich objawów, jak duszność, nawrotowy/przewlekły kaszel, nietolerancja wysiłku fizycznego, częste zakażenia dróg oddechowych.

Uzyskana przeze mnie grupa badawcza dzieci z WDO, z uwagi na przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia z badania, została bardzo wyselekcjonowana, z niskim odsetkiem wcześniaków (17%) i bardzo niskim odsetkiem dzieci z chorobami współwystępującymi (2%). Stąd też otrzymane wyniki badania nie mogą być odnoszone do każdego dziecka z WDO.

Dzieci z WDO włączone do obecnej pracy znacząco różniły się od tych, które zostały wykluczone z badania. Najczęstszymi spełnionymi kryteriami wykluczenia były czynniki uniemożliwiające przeprowadzenie badań czynnościowych płuc - opóźnienie psychomotoryczne, wytworzenie tracheostomii oraz czynniki znacząco wpływające na przebieg kliniczny - niedobory odporności. Rozpoznanie WDO w grupie badanej ustalane było w ich starszym wieku w porównaniu do wieku dzieci wykluczonych z badania (mediana [Q1-Q3]: 3,1 lat [0,7 – 7,2] vs 0,7 lat [0,3 – 4,3],  $p=0,006$ ) prawdopodobnie ze względu na występujące u nich mniej zaawansowane objawy kliniczne. Można tego domniemywać z faktu, że najczęstszym wskazaniem do wykonania giętkiej bronchoskopii w grupie badanej był przewlekły kaszel oraz nawracające infekcje układu oddechowego, podczas gdy w grupie dzieci wykluczonych z obecnego badania - był to stridor i niepoddające się leczeniu zapalenie płuc. Dzieci grupy badanej wykazywały korzystniejszy rozwój fizyczny (ich masa ciała sytuowała się w obrębie wyższego kanału centylowego w dniu bronchoskopii ustalającej rozpoznanie WDO), w porównaniu do dzieci wykluczonych z obecnego badania. Również w grupie badanej rzadziej stwierdzano WDO na kilku poziomach układu oddechowego (nie tylko TM, ale także BM lub/i LM). Spostrzeżenia te są zgodne z wnioskami mojego wcześniejszego doniesienia opisującego dzieci z LM (66). Wykazałam w nim większe ryzyko WDO na kilku poziomach (LM z TM lub/i BM) u wcześniaków oraz dzieci z chorobami współwystępującymi (wrodzonymi wadami serca, schorzeniami neurologicznymi i zespołami genetycznymi) oraz większe ryzyko występowania niedoboru masy ciała u tych właśnie dzieci. Według

piśmiennictwa dzieci z WDO na kilku poziomach mają również zwiększone ryzyko niepomysłnego przebiegu klinicznego i konieczności wytworzenia tracheostomii (67,68). Trudno jednoznacznie rozstrzygnąć, czy dzieje się tak na skutek występowania obturacji na kilku poziomach dróg oddechowych, czy też wynika z obciążenia związanego z chorobami współwystępującymi, które stwarzają dodatkowe mechanizmy nasilające zaburzenia oddychania, jak na przykład: uogólniona hipotonia mięśniowa u dzieci z chorobami neurologicznymi (67), zwiększony wysiłek oddechowy u dzieci z wrodzonymi wadami serca (68), czy też zaburzenia drożności górnych dróg oddechowych u dzieci z mikrognacją.

Charakterystyka kliniczna dzieci, które spełniały kryteria kwalifikacji do badania, ale nie wyraziły chęci na przybycie do ośrodka celem wzięcia udziału w pełnym protokole badania (grupa IIA wg ryc. 5) pozostaje zbliżona do charakterystyki grupy badanej, jednak znajduje się w niej wyższy odsetek dzieci z ciężkimi chorobami współwystępującymi w porównaniu do grupy badanej, odpowiednio: 20% oraz 2%. Wskazania do wykonania giętkiej bronchoskopii w omawianej grupie (grupie IIA) były bardziej zróżnicowane – najczęściej był to stridor, podczas gdy nawracające infekcje układu oddechowego i kaszel były nie tak częstymi wskazaniami, jak w grupie badanej. W przeciwieństwie do grupy badanej (grupy I) w tej grupie występowały zaburzenia oddychania, bezdechy oraz zaburzenia połykania/krztuszenie jako wskazania do przeprowadzenia diagnostyki. Objawy te, będące objawami alarmującymi, skłaniającymi do szukania natychmiastowej pomocy lekarskiej, prawdopodobnie wpłynęły na istotnie niższy wiek ustalenia rozpoznania (0,6 lat gr. IIA vs 3,1 lat gr. I,  $p=0,006$ ). Informacje zebrane na temat omawianej grupy dzieci pochodzą wyłącznie z archiwizowanej dokumentacji medycznej, na podstawie której prognozowanie aktualnego stanu zdrowia dziecka i jego kondycji fizycznej nie zawsze jest możliwe. Niewykluczone jest, że część z tych dzieci z uwagi na choroby współwystępujące i przez to potencjalne zaburzenie rozwoju psychomotorycznego, nie byłaby w stanie wykonać badań czynnościowych płuc i ostatecznie nie znalazła się w grupie badanej.

Z drugiej jednak strony dane zebrane dzięki ankiecie telefonicznej dostarczyły informacji, że dzieci, które spełniały kryteria kwalifikacji do badania, ale nie wyraziły chęci na przybycie do ośrodka celem wzięcia udziału w pełnym protokole badania, mogą mieć aktualnie mniejsze problemy zdrowotne niż dzieci grupy badanej. W tej grupie dzieci, podobnie jak w grupie badanej obserwowano zmniejszanie się częstości infekcji dróg oddechowych w kolejnych latach życia dziecka, jednak rodzice dzieci, które nie zgłosiły się na badanie częściej niż rodzice dzieci grupy badanej zauważali zmniejszenie ciężkości przebiegu tych zachorowań, a w

ostatnim roku nie musieli zmagać się z żadną infekcją dolnych dróg oddechowych u swoich dzieci.

Tak więc w grupie badanej znalazły się dzieci z dominującą izolowaną TM, bez ciężkich chorób współwystępujących, u których diagnostyka endoskopowa (FB) została przeprowadzona w wieku przedszkolnym/wczesnoszkolnym jako pogłębienie diagnostyki przewlekłego kaszlu lub/i nawracających infekcji układu oddechowego. Dzieci te cechowały się prawidłowym rozwojem fizycznym w czasie przeprowadzania tego badania (prawidłowe usytuowanie na siatce centylowej dla masy ciała i wysokości). Ich narażenie środowiskowe na czynniki mogące wpływać na zwiększoną zachorowalność infekcyjną (narażenie na dym tytoniowy, posiadanie rodzeństwa, uczęszczanie do żłobka lub/i przedszkola) było porównywane do narażenia w grupie kontrolnej.

Wyłoniona grupa dzieci z WDO, która utworzyła grupę badaną jest niereprezentatywna dla wszystkich dzieci z WDO. Z drugiej jednak strony, dane uzyskane na temat tak wyselekcjonowanej grupy badanej pozwalają wysuwać przypuszczenie, że otrzymane wyniki badania oddają to, co jest wyłącznie związane z WDO (u dziecka bez współistniejących bieżących problemów chorobowych).

### *Rozpoznanie WDO*

Aktualnie podstawowym kryterium ustalania rozpoznania WDO jest obraz z giętkiej bronchoskopii wykonywanej i ocenianej przez doświadczonego pulmonologa.

W grupie badanej badanie FB wykonywane było z zastosowaniem leków znieczulenia miejscowego (lidokaina) oraz dożylnych leków sedujących (midazolam), przy zachowanym spontanicznym oddechu pacjenta. Tylko takie warunki przeprowadzania badania FB są odpowiednie do zobrazowania WDO. Jeśli pacjent byłby zwiotczony, poddany głębokiej sedacji i/lub wentylowany dodatkimi ciśnieniami, WDO byłaby prawie niemożliwa do zaobserwowania (2). Leki znieczulenia miejscowego mogą nasilać stopień wiotkości dróg oddechowych, ale efekt ten obserwuje się jedynie w zakresie krtani (71), nie dotyczy to dalszych dróg oddechowych (6). Wydaje się natomiast, że sama obecność endoskopu w drogach oddechowych, a w szczególności zastosowanie ssania może wywierać na drogi oddechowe efekt Venturiego powodując spadek ciśnienia wewnątrz dróg oddechowych, co z kolei zmniejsza gradient ciśnień wewnątrz oskrzeli i wewnątrztorakalnego i przez co może nasilić stopień malacji (6).

Badania FB w tym projekcie badawczym wykonywane były przez specjalistów z dużym doświadczeniem zarówno w dziedzinie pulmonologii dziecięcej, jak i w procedurze giętkiej bronchoskopii. Pomimo więc jakościowej subiektywnej oceny obrazu FB w tym badaniu, można przyjąć ustalone rozpoznania WDO za wiarygodne. Brak pełnej standaryzacji oceny obrazu FB jest pewnym ograniczeniem tego badania, ale według analizy innych badaczy zgodność wewnątrzsobnicza i międzysobnicza oceny stopnia nasilenia wiotkości dróg oddechowych wśród bronchologów pozostaje wysoka (31, 34).

#### *Dzieci z astmą w porównaniu do dzieci z WDO*

Opracowana przeze mnie ankieta pozwala na prześledzenie wzajemnych różnic w historii naturalnej astmy oraz WDO. Wśród astmatyków w pierwszym roku po ustaleniu rozpoznania, rodzice obserwują częste zachorowania (częste niż u zdrowych rówieśników), które zwykle wymagają kilku wizyt lekarskich (dla ustalenia zakresu leczenia przeciwastmatycznego). W kolejnych latach, zachorowania u tych dzieci są rzadsze i o lżejszym przebiegu, łatwo poddające się leczeniu. Na podstawie tych informacji można sądzić, że ustalenie rozpoznania astmy umożliwiło wdrożenie adekwatnego postępowania terapeutycznego zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami, w tym także opracowania postępowania w przypadku zaostrzeń.

Natomiast u dzieci z WDO w pierwszym roku po ustaleniu rozpoznania rodzice obserwują częste zachorowania (częste niż u zdrowych rówieśników), które zwykle wymagają kilku wizyt u lekarza (dla dobrania skutecznego leczenia). W kolejnych latach zachorowania te są mniej częste i o lżejszym przebiegu, ale nadal częste niż u zdrowych rówieśników i niezmiennie wymagają kilku wizyt u lekarza, a nie rzadko leczenia szpitalnego. Na podstawie tych informacji można wnioskować, że brak przyczynowego leczenia WDO i rekomendowanego sposobu postępowania sprawia, że odbywa się to metodą poszukiwania odpowiedniego leczenia, a następnie jego modyfikowania w przypadku nieskuteczności, co przedłuża okres zaostrzeń i zwiększa ponad pięciokrotnie ryzyko hospitalizacji (OR=5,6; 95%CI: 1,67 – 18,4) w porównaniu do astmatyków.

Uzyskane wyniki są zgodne z obserwacjami Masters i wsp. (27) przeprowadzonymi w grupie 81 dzieci z WDO (średni wiek 2,1 lat). Autorzy stwierdzali, że w trakcie pierwszych 12 miesięcy po postawieniu rozpoznania ryzyko wystąpienia zakażenia układu oddechowego było ponad 2-krotnie większe w porównaniu do grupy kontrolnej (RR=2,1; 95%CI: 1,3 – 3,4). Wykazano również wolniejsze ustępowanie objawów infekcji u dzieci z WDO (27).



Z wywiadów z rodzicami przeprowadzanych w trakcie kolejnych wizyt (informacje nie zawarte w ankiecie) wynikało również, że leczenie infekcji u dziecka z WDO było sprawniejsze, gdy dziecko było zaopatrywane przez tego samego lekarza (lekarz rodzinny, pediatra podstawowej opieki zdrowotnej). Można więc domniemywać, że systematyczna opieka nad pacjentem z WDO pozwala lekarzowi poznawać specyfikę przebiegu zachorowań infekcyjnych u tych dzieci.

Opracowana ankieta wykazała, że nie jest możliwe rozróżnienie dzieci z WDO od dzieci z astmą wyłącznie na podstawie obecności typowych objawów dla malacji dróg oddechowych. Kaszel poinfekcyjny (trwający poniżej 4 tygodni) występował z podobną częstością w pierwszym roku oraz w ostatnim roku zarówno u dzieci z WDO, jak i u astmatyków. W obu grupach kaszel był obecny u około 60% z nich w pierwszym roku po ustaleniu rozpoznania i u około 40% w ich wieku szkolnym (tj. w ostatnim roku przed badaniem ankietowym). Podobnie, ograniczona tolerancja wysiłku fizycznego oraz pojawianie się kaszlu w czasie wysiłku fizycznego występowały u porównywalnego odsetka (około 50%) dzieci z WDO oraz z astmą. Jednocześnie w obu grupach był zbliżony odsetek dzieci uczęszczających na dodatkowe zajęcia ruchowe (odpowiednio 35% vs 50%). W każdej z tych grup znalazły się tylko pojedyncze dzieci (1 w grupie astmatyków, 2 w grupie WDO), które musiały zrezygnować z dodatkowych zajęć ruchowych ze względu na pojawiający się kaszel w trakcie wysiłku fizycznego.

Można przypuszczać, że tolerancja wysiłku fizycznego u dzieci z WDO jest w dużej mierze indywidualnie zmienna i być może zależy nie tylko od sprawności układu oddechowego, ale również od stopnia wytrenowania pacjenta. Przemawiają za tym uzyskane wyniki testu wysiłkowego (zarówno w ocenie spirometrycznej oraz oscylometrycznej). Tylko u jednego dziecka (4%) obserwowano powysiłkową obturację oskrzeli (nadreaktywności oskrzeli).

W opracowaniu Moore i wsp. (8) dotyczącym odległej oceny dzieci z WDO, nietolerancja wysiłku fizycznego (duszność wysiłkowa) była zgłaszana przez 63,4% uczestników badania (brak obiektywnej weryfikacji tego objawu). W tej grupie znaleźli się głównie pacjenci z BM i TBM, a więc z zajęciem dolnych dróg oddechowych, co może tłumaczyć wyższy niż w mojej grupie odsetek nietolerancji wysiłku fizycznego (w badanej przeze mnie grupie dominowały dzieci z izolowaną TM – 65%, dzieci z towarzyszącą BM stanowiły tylko 16%).

W prezentowanej pracy, u prawie wszystkich dzieci (zarówno tych z WDO, jak i tych z astmą), w ostatnim roku poprzedzającym aktualne badanie często występowały infekcje górnych dróg

oddechowych, ale u dzieci z WDO występowało 3-krotnie większe ryzyko zachorowania na zapalenie oskrzeli (OR=3,1; 95%CI: 1,1 -8,7). Co ciekawsze, ryzyko zachorowania na zapalenie płuc w tym okresie było podobne (niskie) w obu grupach. Zajęcie miąższu płucnego procesem zapalnym w retrospekcji nie będzie więc charakterystyczne ani dla WDO ani dla astmy. Objawem najsilniej różnicującym dzieci z WDO od dzieci z astmą był przewlekły kaszel (powyżej 4 tygodni) (OR=16,4; 95%CI: 0,9 – 297,9).

Prawdopodobną przyczyną zwiększonego ryzyka zachorowań infekcyjnych i następowego przedłużonego okresu rekonwalescencji u dzieci z WDO jest upośledzony klirens śluzówkowo-rzęskowy, występujący mechanizm błędnego koła został przedstawiony na ryc. 1. Nieefektywny kaszel, który nasila stopień obturacji wiotkich dolnych dróg oddechowych znacząco utrudnia ewakuację zalegającej wydzieliny, co w konsekwencji zwiększa ryzyko wtórnych infekcji, zarówno wirusowych, jak i bakteryjnych (13, 15, 72). Ponadto, przedłużający się stan zapalny może prowadzić do metaplastacji płaskonabłonkowej w obrębie błony śluzowej oskrzeli, co także w konsekwencji upośledza mechanizm oczyszczania dróg oddechowych (2).

#### *Leczenie przeciwastmatyczne u dzieci z WDO*

Nieprawidłowe rozpoznanie astmy jest często stawiane u dzieci z WDO. Z tego względu krajowe oraz światowe rekomendacje rozpoznawania i leczenia astmy podkreślają konieczność szerokiej diagnostyki różnicowej szczególnie w przypadku najmłodszych dzieci (do 5 r.ż.) oraz wysoką zasadność weryfikacji rozpoznania u dzieci nieodpowiadających na prawidłowo prowadzone leczenie przeciwastmatyczne (12, 55, 73, 74).

Przykładowo, w dwóch pracach oceniających przydatność giętkiej bronchoskopii w diagnozowaniu przyczyn nawrotowego lub przewlekłego świszczącego oddechu u niemowląt, odsetek rozpoznań WDO wynosił 44% (75) oraz 34% (76). W obydwu tych badaniach kryteriami włączenia do badania był brak odpowiedzi na inhalacje z bronchodilatatorów oraz brak poprawy po stosowaniu wziewnych steroidów. W innym opracowaniu oceniającym dzieci z przewlekłym kaszlem (49 dzieci, głównie przedszkolnych), przed ustaleniem ostatecznego rozpoznania leczenie przeciwastmatyczne (wziewne steroidy) stosowane było u 49% z nich (20). Po weryfikacji rozpoznań u żadnego z tych dzieci nie stwierdzono astmy, natomiast u prawie połowy (u 47%) przyczyną objawów okazała się WDO (TM, BM). Wszystkie dzieci z tej grupy niepotrzebnie przyjmowały wziewne GKS, a u 13% z nich zaobserwowano działania niepożądane prawdopodobnie na skutek tej terapii: niedobór wysokości ciała (poniżej 3. percentyla) oraz nadmierną masę ciała (powyżej 50. percentyla).

Niestety badania pokazują również, że pomimo już ustalonego rozpoznania WDO, 30-70% dzieci z tym schorzeniem nadal jest leczone przeciwastmatycznie (1, 8). W obecnej pracy taka sytuacja występowała u 35% badanych dzieci. Tak wysoka częstość leczenia przeciwastmatycznego jest prawdopodobnie wynikiem: z jednej strony, podobieństwa objawów w WDO do objawów w astmie (przedłużony kaszel, kaszel po wysiłku fizycznym, epizody obturacji w czasie infekcji), a z drugiej, braku rekomendowanej formy leczenia WDO. Lekarze często sięgają po terapie, które sprawdzają się u astmatyków, mimo że, takie postępowanie nie ma uzasadnienia w WDO. U podłoża takich samych objawów leżą zupełnie inne zjawiska patofizjologiczne.

W astmie obturacja dróg oddechowych jest w dużej mierze efektem skurczu mięśniówki gładkiej oskrzeli, a dominującą rolę wśród komórek zapalnych obecnych w drogach oddechowych u astmatyków pełnią eozynofile (75), dominacja tych komórek w BALF (popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe) jest szczególnie znamienne w przypadku współistnienia atopii, podczas gdy w astmie ciężkiej oraz w czasie zaostrzeń infekcyjnych astmy stwierdza się również podwyższony odsetek neutrofilów.

Natomiast u dzieci z WDO obturacja jest efektem zapadania się wiotkich dróg oddechowych, a jeśli dochodzi do infekcji, to ich niekorzystny przebieg jest najczęściej następstwem nieefektywności odruchu kaszlowego i częstych nadkażeń bakteryjnych przy zaburzonym oczyszczaniu śluzowo-rzęskowym (76). W tak toczącym się procesie zapalnym w wiotkich drogach oddechowych dominują komórki inne niż w astmie. W badaniu Boogaarda i wsp. (1) oceniającym dzieci z WDO, u 78% z nich wykazano znamiennej ilość bakterii w BALF. W badaniu Saino i wsp. (79) ocenie fiberobronchoskopowej poddano dzieci z przewlekłym lub nawrotowym mokrym kaszlem. W tej grupie odsetek WDO wyniósł 63%, a dodatni wynik hodowli bakteriologicznej BALF-u w całej badanej grupie wynosił 61%. Z kolei, w ocenie cytologicznej BALF-u stwierdzono zwiększony odsetek neutrofilii (>10%) u 47% dzieci. Podobnej ocenie podawano uczestników badania w pracy De Baets i wsp. (21), były to dzieci z przewlekłymi objawami ze strony układu oddechowego (wilgotny kaszel, świszczący oddech), które nie odpowiadały na leczenie przeciwastmatyczne. U 38% z nich zdiagnozowano WDO, wśród nich u 64% stwierdzono cechy stanu zapalnego oskrzeli w badaniu endoskopowym (obrzęk, przekrwienie śluzówki oskrzeli z zaleganiem wydzieliny w ich świetle). U 48% pacjentów z makroskopowym obrazem stanu zapalnego hodowla bakteriologiczna BALF-u była dodatnia (w porównaniu do 7% w grupie bez obrazu stanu zapalnego). U dzieci z dodatnim wynikiem bakteriologicznym BALF-u stwierdzano wysoki odsetek neutrofilii. Z kolei, Hysinger i wsp. (80) w swoim badaniu oceniali wcześniaki z ciężką

dysplazją oskrzelowo-płucną. Wykazano WDO u prawie połowy (TM u 47%, BM u 41%) z nich, a dodatni wynik bakteriologiczny BALF-u był u 70,5%, w ocenie cytologicznej tego materiału dominowały neutrofile (mediana= 34%).

Przytoczone badania, których zestawienie przedstawiono w tabeli 17, dostarczają dowodów na to, że stan zapalny w wiotkich drogach oddechowych ma głównie charakter neutrofilowy. Należy zauważyć, że podobny profil cytologiczny BALF-u opisywany jest u większości dzieci z przewlekającym się bakteryjnym zapaleniem oskrzeli (18). W tej jednostce chorobowej zalecanym leczeniem jest przedłużona antybiotykoterapia, natomiast steroidoterapia (wziewna czy systemowa) nie przynosi poprawy.

Tabela 17. Zestawienie wyników badań BALF-u u pacjentów z przewlekłymi objawami ze strony układu oddechowego

	Boogaard i wsp. 2005r. (1)	Saito i wsp. 2006r. (79)	DeBaets i wsp. 2012r. (21)	Hysinger i wsp. 2019r. (80)
Odsetek WDO	100%	63%	38%	41 - 47%
Wiek <i>mediana [Q1-Q3]</i>	4,3 lata [0 – 17 lat]	12,5 m-cy [5 – 26]	10 m-cy [7-14]	3,9 m-cy [3,4 – 5,4]
Odsetek (+) hodowli bakteriologicznej BALF-u	78%	61%	48%	70,5%
Cytologia BALF-u <i>Mediana [Q1-Q3]</i>	brak danych	n >10% u 47% badanych	n_ 20% [5-60]	n_ 34% [7-86] m_ 29% [9-66] l_ 6% [3-11]
n- neutrofile, m- makrofagi, l-limfocyty ( ) – pozycja piśmiennictwa				

### *Kaszel w przebiegu WDO i jego charakterystyka*

Rodzice dzieci z WDO mieli wyraźną trudność w nazwaniu kaszlu występującego u ich dzieci. W ankiecie wybierali od 2 do 5 (spośród 5 zaproponowanych) określeń kaszlu. Najczęściej było to kaszel: „szczekający” oraz „dudniący”. Inne dodatkowe określenia podawane przez rodziców były następujące: „bardzo głęboki”, „uniemożliwiający złapanie oddechu”, „duszący, dławiący flegmą”, „jak u 80-letniego dziadka”, „naciągający do wymiotów”. Aż 57% rodziców wybrało określenie „dziwny, trudny do określenia, zwracający uwagę innych” na opisanie

kaszlu występującego w trakcie infekcji. U 30% dzieci kaszel taki występował również poza okresami zachorowań infekcyjnych. Wyniki te są zgodne z opracowaniem Moore i wsp. (8) – w tej grupie pacjentów z WDO kaszel „dziwny, o szczekającym charakterze” („*unusual and barking in character*”) występował u prawie 60% pacjentów w czasie ostatniej infekcji układu oddechowego (w pracy brak danych na temat kaszlu poza okresem infekcyjnym). Zbliżone wyniki uzyskali Boogaard i wsp. (1) w analizie retrospektywnej, kaszel „szczekający” („*barking*”, „*seal like*”) występował u 43% pacjentów z pierwotną WDO.

Brzmienie kaszlu powstającego w wiotkich drogach oddechowych jest prawdopodobnie związane z wibracją części błoniastej tchawicy, która jest przenoszona na jej część chrzęstną. Jak sugerują niektórzy autorzy wraz ze wzrostem dziecka, gdy rośnie także średnica dróg oddechowych (2), bądź też dochodzi do wzmocnienia i usztywnienia elementów chrzęstnych (37), nasilenie objawów związanych z zapadaniem się dróg oddechowych powinno się zmniejszyć. Jednak, z uzyskanych przeze mnie danych wynika, że u części dzieci ten charakterystyczny kaszel nie ustępuje wraz z wiekiem.

O ile charakterystyczne brzmienie kaszlu jest pomocne lekarzom w wysunięciu podejrzenia obecności WDO (9), o tyle przez rodziców jest często odbierane jako objaw kłopotliwy. Kaszel ten zwraca uwagę osób trzecich, sprawia że dziecko jest postrzegane jako bardziej chore, bardziej zakaźne niż dziecko z typowym kaszlem (19).

### *Badanie czynnościowe płuc u dzieci z WDO*

#### *Badanie spirometryczne*

W grupie badanych dzieci z WDO średnie odsetki wartości należnych wszystkich parametrów spirometrycznych (FEV1%FVC, FEV1, FVC, PEF, FEF25/75) były statystycznie istotnie niższe niż wartości referencyjne dla wzrostu, wieku i płci. W największym stopniu obniżony był średni odsetek wartości należnej PEF, FEF25/75 oraz FVC. Jednakże zaobserwowane odchylenia od wartości referencyjnych, mimo że statystycznie istotne, nie były istotne klinicznie i mieściły się w granicach normy klinicznej (nie mniej niż -1,645 SR). Jedynie dla parametru FVC średnia wartość wynosiła: -1,733 SR, czyli poniżej przyjętej normy, ale 95% przedział ufności dla tego wyniku obejmował zarówno wartości nieprawidłowe jak i prawidłowe (95%CI: od -2,723 do -0,743).

Niektórzy autorzy wskazują, że obserwowane obniżenie wartości FVC może wynikać z przedwczesnego dynamicznego zapadania się dróg oddechowych w czasie manewru natężonego oddechu, choć również może być też związane z niemożnością/nieumiejętnością wykonania manewru forsownego wdechu i wydechu (42). Z kolei, obniżenie wartości

FEF25/75 w większym stopniu niż obniżenie wartości FEV1 może przemawiać za zmianami obturacyjnymi w małych drogach oddechowych. Jednakże, nieprawidłowości w tych przepływach w czasie natężonego wydechu pomiędzy 25% a 75% FVC nie są swoiste tylko dla chorób małych dróg oddechowych (42). Natomiast obniżenie PEF sugeruje obecność obturacji centralnych dróg oddechowych.

Otrzymane wyniki badania czynnościowego płuc wskazują zatem na dominujący charakter zmian obturacyjnych zwłaszcza w obrębie centralnych dróg oddechowych, a w mniejszym zakresie w obrębie ich odcinków obwodowych.

Zbliżone wyniki otrzymali Moore i wsp. (8) oraz Boogaard i wsp. (1) w swoich badaniach, ich zestawienie przedstawiono w tabeli 18.

W badaniu Moora i wsp., średnie odsetki wartości należnych parametrów PEF, FEV1, FEV1%FVC oraz FEF25/75 były statystycznie istotnie niższe od wartości referencyjnych, natomiast średni odsetek wartości należnej dla FVC pozostawał w zakresie normy. Wyniki te potwierdzają obecność zaburzenia drożności zarówno centralnych jak i obwodowych dróg oddechowych w WDO. Autorzy na tej podstawie przypuszczają, że u podłoża choroby leżą głównie przyczyny genetyczne, które w znaczący sposób wpływają na wzrost i stopień rozwoju dróg oddechowych niezależnie od ich poziomu.

Podobnie Boogaard i wsp. (1) wykazali: obniżenie średnich odsetków wartości należnych parametrów PEF (w największym stopniu) oraz FEV1 i FEV1%FVC w porównaniu do wartości należnych. Zdaniem tych autorów wyniki takie przemawiają głównie za zmniejszeniem drożności centralnych dróg oddechowych w czasie forsownego wydechu.

Zmienna drożność wiotkich centralnych dróg oddechowych taka jak w pierwotnej TM może być widoczna w obrazowaniu krzywej przepływ-objętość badania spirometrycznego. Obserwuje się wówczas plateau na krzywej wydechowej przy niezaburzonym przebiegu jej części wdechowej. Oddaje to nagłe zmniejszenie przepływu powietrza w czasie szczytu natężonego wydechu, gdy drogi oddechowe zapadają się najbardziej. Przy stałej obturacji centralnych dróg oddechowych plateau jest obecne na obydwu częściach krzywej, wdechowej i wydechowej. Jednak należy zauważyć, że brak takich graficznych zmian nie wyklucza obecności obturacji centralnych dróg oddechowych.

W mojej grupie badawczej charakterystyczny kształt krzywej przepływ-objętość odnotowano tylko u 3 (13%) pacjentów.

Tabela 18. Zestawienie parametrów spirometrycznych (odsetki wartości należnych) u dzieci z WDO w obecnym badaniu (Kusak, 2020) oraz innych autorów

	Kusak 2020r	Moore i wsp. 2012r (8)	Boogaard i wsp. 2005r (1)
Liczebność grupy	22	19	45
Wiek (lata) <i>mediana [Q1-Q3]</i>	8,4 [7,3 – 11,4]	9,4 [7,6 – 14,3]	brak danych
FEV1%FVC (95%CI)	95,30 (78,97 – 111,33)	72,9 (67,4 – 78,4)	87,7 (59,87 – 115,53)
FEV1 (95%CI)	93,61 (68,91 – 118,3)	81 (71,6 – 90,5)	91,5 (52,5- 130,5)
FVC (95%CI)	91,74 (64,77 – 118,71)	96,2 (87,3 – 105)	99,3 (68,14 – 130,46)
PEF (95%CI)	78,26 (51,5 – 105,1)	59,6 (49,4 – 69,8)	74,7 (36,68 – 112,72)
FEF25/75 (95%CI)	88,43 (50,2 – 126,63)	53,7 (43,1 – 64,3)	brak danych
Odsetek dzieci z charakterystycznym kształtem krzywej przepływu-objętość	13% (n=3)	22,2% (n=4)	brak danych

#### *Badanie oscylometrii impulsowej*

Badanie oscylometrii impulsowej (IOS) jest inną metodą oceny czynnościowej układu oddechowego obok spirometrii, która pozwala wyznaczyć opór dróg oddechowych z możliwością rozróżnienia oporu stawianego przez centralne drogi oddechowe oraz obwodowe. Sugeruje to, że badanie IOS dostarczy więcej informacji na temat sprawności czynnościowej dróg oddechowych dzieci z WDO i pozwoli zidentyfikować poziom obturacji dróg oddechowych.

Przy tym założeniu, zapadanie się centralnych dróg oddechowych powinno generować wyższy opór przy częstotliwości fali dźwiękowej 20 Hz oraz 5 Hz (R20 – opór stawiany przez centralne drogi oddechowe, R5 – sumaryczny opór stawiany przez centralne i obwodowe drogi

oddechowe), przy nieistotnym wpływie na reaktancję X (81). Natomiast obturacja obwodowa powinna spowodować zwiększenie R5 w większym stopniu niż R20 oraz bardziej ujemną reaktancję (81). Jednakże w badanej grupie otrzymano prawidłowy wynik parametru R20 ( $97,57 \pm 19,01$  %wn), nieznacznie podwyższony parametr R5 ( $108,13 \pm 19,44$  %wn) oraz obniżony parametr X5 ( $74,78 \pm 19,44$  %wn). W całościowej analizie wskazuje to na dominującą kategorię obwodowej obturacji układu oddechowego u dzieci z WDO.

Niestety w piśmiennictwie brakuje danych z badań IOS w populacji dziecięcej, do których można by odnieść otrzymane przeze mnie wyniki. Jedynie podobne obserwacje uczynili autorzy oceniający badanie IOS u dorosłych pacjentów z zaburzeniem drożności centralnych dróg oddechowych (o różnej przyczynie: TM, ucisk z zewnątrz na tchawicę, nowotworowe zwężenie tchawicy) (82, 83). Również oni paradoksalnie otrzymali „wzór obturacji obwodowej” u tych pacjentów. Należy sądzić, że rozróżnienie obturacji centralnej i obwodowej wbrew przyjętym zasadom interpretacji badania IOS jest bardziej złożonym wieloczynnikowym zagadnieniem (84).

W warunkach prawidłowych opór dróg oddechowych jest względnie niski, impulsy oscylometryczne rozchodzą się wówczas w niezaburzony sposób, przede wszystkim wzdłuż światła dróg oddechowych, a nie poprzez ich ścianę. Jeśli opory stają się podwyższone na skutek obturacji centralnych dróg oddechowych, impulsy oscylometryczne o wyższej częstotliwości (20 Hz) nie dojdą do światła obwodowych dróg oddechowych, ale będą przewodzone poprzez ścianę tchawicy oraz głównych oskrzeli i w ten sposób utracone z oceny oporu. Zjawisko to nazywane „szantem” („*shunt*”) nie będzie dotyczyć impulsów oscylometrycznych o niskich częstotliwościach (5 Hz), które będą rozchodzić się w sposób nie zaburzony do dystalnych dróg oddechowych. Opory dróg oddechowych mają więc dystrybucję heterogenną. Prawdopodobnie ta heterogenność wpływa w większym stopniu na niższe częstotliwości niż na te wyższe, co jest dodatkowym elementem wpływającym na ocenę oporu dróg oddechowych niezależnie od ich kalibru (83).

#### *Próba rozkurczowa*

W wyniku próby rozkurczowej doszło do statystycznie istotnego przyrostu średniego odsetka wartości należnej parametru FEV1 (w badaniu spirometrycznym) oraz spadku średniego odsetka wartości należnej parametrów R5 i R20 (w badaniu IOS). Jednakże u zdecydowanej większości dzieci grupy badanej wielkości tych zmian nie osiągnęła progę przyjmowanego za klinicznie istotny (dla spirometrii przyrost nie większy niż 12%, dla IOS obniżenie nie większe niż 50%). Jedynie 4 dzieci wykonujących spirometryczną próbę rozkurczową i 1 dziecko



wykonywane oscylometryczną próbę rozkurczową spełniło kryterium dodatniej próby rozkurczowej, co stanowiło odpowiednio 18% i 5% badanych.

Otrzymane wyniki próby rozkurczowej są zgodne z obserwacjami Boogaarda i wsp. (1). W ich opracowaniu u większości dzieci z WDO nie obserwowano znamiennego przyrostu wartości parametrów spirometrycznych (autorzy nie podali odsetka tych dzieci). Aktualnie w literaturze brak jest doniesień na temat badania IOS i tym samym oceny próby rozkurczowej wśród dzieci z WDO. Należy sądzić, że w najbliższym czasie stale zwiększająca się dostępność badań IOS poszerzy naszą wiedzę w tym zakresie.

Analiza badań czynnościowych pokazuje, że u żadnego dziecka nie doszło do pogorszenia parametrów czynnościowych (ani obniżenia wartości FEV1, ani przyrostu wartości R5 i R20) w odpowiedzi na inhalację z salbutamolu. Otrzymane wyniki wykazują zatem, że u dzieci z WDO będących w wieku szkolnym nie dochodzi do pogorszenia drożności dróg oddechowych po podaniu leku rozszerzającego oskrzela. Zatem wcześniejsze obserwacje kliniczne w tym zakresie nie znajdują potwierdzenia w moim materiale.

#### *Test wysiłkowy*

U prawie wszystkich dzieci z WDO nie zaobserwowano cech nadreaktywności oskrzeli w teście wysiłkowym – ani istotnego obniżenia wartości FEV1 w ocenie spirometrycznej, ani wzrostu wartości R5 w ocenie oscylometrycznej. Tylko 1 dziecko, tj. 4% badanych, wypełniło przyjęte kryterium dodatniego testu wysiłkowego, jego  $\Delta\%FEV1$  wynosiło -13,5%. Niestety, w aktualnym piśmiennictwie brakuje danych, do których można by odnieść otrzymane wyniki testu wysiłkowego w badanej grupie. O nadreaktywności oskrzeli u dzieci z WDO, ale stwierdzanej w teście z mannitolem donosi praca Moore i wsp. (8). Autorzy ustalili cechy nadreaktywności oskrzeli u 7% dzieci z WDO spośród 19 badanych. W pracy tej nadreaktywność oskrzeli była definiowana jako obniżenie wartości FEV1 o więcej niż 15% w stosunku do wartości podstawowej lub obniżenie wartości FEV1 o więcej niż 10% w stosunku do wartości należącej po osiągnięciu sumarycznej dawki mannitolu w inhalacji równej 635mg.

Na podstawie własnych danych oraz ograniczonych informacji innych autorów można przypuszczać, że częstość nadreaktywności oskrzeli u dzieci z WDO nie odbiega znacząco od tej obserwowanej w populacji generalnej wieku rozwojowego, która jest szacowana na około 8-10% (85, 86).

### *Kategorie zmian w badaniach czynnościowych płuc*

Zastosowanie ogólnie przyjętych kryteriów oceny podstawowych badań czynnościowych płuc pozwoliło wyodrębnić 3 kategorie zmian w WDO: badanie prawidłowe (u 67% badanych), zmiany restrykcyjne (u 20% z nich) oraz zmiany obturacyjne (u 13% z nich). Dzieci w poszczególnych kategoriach nie różniły się istotnie pod względem cech klinicznych takich jak: ograniczenie tolerancji wysiłku fizycznego, występowanie kaszlu związanego z wysiłkiem fizycznym. Rozpoznanie astmy oraz leczenie lekami przeciwastmatycznymi stwierdzone było w najwyższym odsetku w kategorii zmian o charakterze obturacyjnych.

Natomiast w opracowaniu Moora i wsp. (8) odnotowano nieco inny rozkład częstości, najliczniejszą grupę stanowiły dzieci ze zmianami obturacyjnymi (68,4%), badanie prawidłowe stwierdzono u 26,3%, a zmiany restrykcyjne u 5,3% spośród 22 badanych. Różnice najprawdopodobniej wynikają z faktu, że u większości tych dzieci stwierdzano BM lub TBM, podczas gdy, w obecnym badaniu większość stanowiły dzieci z izolowaną TM.

### *Podsumowanie*

Wyniki mojego badania w dużej mierze pozostają w zgodności z dostępnym piśmiennictwem na temat dzieci z WDO. Ponadto zwiększają naszą wiedzę na temat historii naturalnej tego schorzenia, a także jego wpływu na sprawność czynnościową płuc w wieku szkolnym.

Dzieci z WDO są populacją bardzo różnorodną klinicznie. Z tego względu, należy mieć zawsze na uwadze szczegółową charakterystykę badanej grupy przy próbie uogólniania wyników. Podobnie jak nieliczne doniesienia innych autorów, to aktualnie prezentowane dowodzi, że wartości parametrów badań czynnościowych płuc u większości tych dzieci pozostają w granicach normy. Jest też kolejnym zgodnym głosem w ważnej rekomendacji na temat starannego, rozważnego ustalenia rozpoznania astmy u dzieci z WDO.

Ponadto, uzyskane dane uzupełniają tocząca się w piśmiennictwie dyskusję na temat ewolucji objawów klinicznych WDO, dostarczając wyników świadczących o braku ich ustępowania wraz z wiekiem dziecka. Podobnie w nierozstrzygniętej dotąd kwestii na temat wpływu inhalacji z  $\beta$ 2-mimetyku na parametry czynnościowe płuc, uzyskane wyniki przemawiają za brakiem jakiegokolwiek zależności w tym zakresie – inhalacja z  $\beta$ 2-mimetyku nie skutkuje ani poprawą, ani pogorszeniem parametrów czynnościowych płuc u dzieci z WDO.

Nowatorskie w mojej pracy są zgromadzone dane z przeprowadzonego badania IOS u dzieci z WDO. Badanie IOS jako metoda badania czynnościowego płuc jest znacznie łatwiejsza do wykonania niż badanie spirometryczne. Z tego względu jest ono narzędziem, które może być wykorzystane w ocenie czynnościowej płuc u dzieci młodszych. Sądzę, że otrzymane przez

mnie wyniki mogą się stać materiałem porównawczym dla innych autorów. Podobnie obiektywna ocena sprawności wysiłkowej dzieci z WDO w tej pracy jest elementem nowym, dotychczas nie badanym. Ze względu na to, że w pracy otrzymałam dużą dysproporcję między wysokim odsetkiem raportowania nietolerancji wysiłku fizycznego a prawidłowym (ujemnym) wynikiem prowokacji wysiłkiem u prawie wszystkich badanych dzieci, zagadnienie to z pewnością wymaga dalszej bardziej szczegółowej analizy. Konieczne byłyby bardziej szczegółowe pytania na temat stylu życia dziecka, w tym czasu zajęć sedentarnych, w stosunku do aktywności fizycznej.

Pewnym ograniczeniem obecnej pracy pozostaje metoda ustalania rozpoznania WDO, która mogła być dokonywana tylko poprzez wizualną ocenę tchawicy, oskrzeli przez lekarza w trakcie bronchoskopii. W pierwotnym planie obecnego badania zakładano próbę zobjektywowania tej oceny. Wykorzystując zarchiwizowane nagrania bronchoskopii, stosowano automatyczną komputerową analizę obrazu i metody stereologiczne (83). Niepowodzenie tej cyfrowej metody wynikało z samej charakterystyki („natury”) urządzenia jakim jest giętki bronchoskop, jak również z dużej ilości artefaktów (głównie dynamicznych) zarejestrowanego materiału video.

W FB używana jest soczewka szeroko-kątowa, która umożliwia obrazowanie w zakresie  $120^\circ$  pola widzenia, ale jednocześnie daje pewne zniekształcenia obrazu – zarówno zniekształcenie odległościowe (przy zwiększaniu odległości od obiektu maleje możliwość precyzyjnego wyznaczenia jego granic), jaki i zniekształcenie osiowe (większe zniekształcenie parametrów wielkości oraz kształtu obiektu, im bardziej znajduje się on na obwodzie pola widzenia – przykładowo okrągły obiekt widziany jest jako obiekt owalny) (84). Konstrukcja FB umożliwia odchylenie jego końcowej części od osi całego urządzenia zarówno w górę, jak i w dół, co w odniesieniu do otrzymanego obrazu daje różny kąt przekroju światła dróg oddechowych. Dodatkowym czynnikiem zaburzającym jest dynamika przebiegu badania (przemieszczanie się końca FB w fazach oddechowych, czy w czasie kaszlu), co powoduje rejestrację obrazu z różnej odległości. Ponadto, zalegająca lub przemieszczająca się wydzielina w drogach oddechowych jest także czynnikiem wpływającym na uzyskiwane pomiary przekroju poprzecznego ich światła. Wszystkie wymienione czynniki sprawiły, że automatyczny wielokrotny pomiar przekroju światła, w tym przypadku, tchawicy w czasie zarejestrowanej endoskopii wykazywał bardzo dużą zmienność. Z tego względu próba cyfrowej metody opracowywana przez zespół z Politechniki Krakowskiej mogłaby mieć większą precyzję pod warunkiem standaryzacji protokołu przesuwania FB w czasie badania.

Z uwagi na potrzebę przyjęcia definicji („*working definition*”) stopnia nasilenia WDO do celów badań naukowych (m.in. w celu precyzyjniejszej charakterystyki badanej grupy), z pewnością w przyszłości subiektywna wizualizacja WDO zostanie zastąpiona ulepszoną cyfrową oceną ilościową (25).

## 6. WNIOSKI

### *Odpowiedzi na zapytania w dysertacji*

Na podstawie przeprowadzonej pracy badawczej można udzielić następujących odpowiedzi na pytania postawione we wstępie dysertacji:

1. U większości dzieci z WDO obserwuje się dużą częstość zdarzeń infekcyjno-zapalnych zarówno w pierwszym roku po ustaleniu rozpoznania (u 78% z nich), jak i w okresie szkolnym (u 54% z nich). Ciężki przebieg zachorowań jest odnotowywany u podobnej części dzieci (ok. 60%) w dwóch badanych okresach, tylko nieznacznie malejąc w tym późniejszym. Kaszel ostry (trwający do 4 tygodni) obserwuje się prawie u połowy dzieci w pierwszym roku po ustaleniu rozpoznania WDO i jest on nadal obecny w tym samym zakresie w wieku szkolnym. Z kolei, kaszel przewlekły (utrzymujący się powyżej 4 tygodni) występuje u 1/4 dzieci, zarówno w pierwszym roku po ustaleniu rozpoznania, jak i w wieku szkolnym. Charakterystyczne brzmienie tego kaszlu (jego dziwaczność) zwłaszcza w czasie infekcji dróg oddechowych dotyczy około 60% dzieci w wieku szkolnym, a u 30% występuje także w okresie zdrowia. W wieku szkolnym obserwuje się u prawie połowy badanych (46%) obniżoną tolerancję wysiłku fizycznego oraz kaszel powysiłkowy u ponad 1/3 z nich (39%).

2. Porównanie przebiegu klinicznego WDO w stosunku do astmy wskazuje, że w przeciwieństwie do astmatyków, u dzieci z WDO nie zmniejsza się odsetek tych z: dużą/zwiększoną liczbą epizodów infekcyjnych, ciężkim przebiegiem stanów zapalnych układu oddechowego oraz przewlekłym kaszlem. Czynniki środowiskowe wpływające na występowanie objawów klinicznych ze strony układu oddechowego występują z taką samą częstością w obu porównywanych grupach.

3. Ocena podstawowych parametrów badań czynnościowych płuc (spirometryczna, względnie IOS) wykazała, że: u 67% dzieci szkolnych z WDO zawierają się one w wartościach referencyjnych, u 20% występują zmiany restrykcyjne, a u 13% zmiany obturacyjne.

4. Nadreaktywności oskrzeli występuje u małego odsetka dzieci z WDO (tj. u 4% z nich stwierdzono dodatnią próbę prowokacji nieswoistej w teście wysiłkowym), z kolei próba bronchodilacyjna dodatnia była obecna u 13% z nich (próba rozkurczowa z salbutamolem).

5. Przydatność diagnostyczna badania spirometrycznego oraz badania IOS w ocenie czynnościowej płuc u dzieci szkolnych z WDO jest porównywalna.

6. Tylko przewlekły kaszel w pierwszym roku od ustalenia rozpoznania (spośród analizowanych czynników klinicznych WDO z tego okresu) był istotnym czynnikiem ryzyka występowania w wieku szkolnym: kaszlu przewlekłego (OR=10,4), kaszlu powysiłkowego (OR=6,3) oraz zmian obturacyjnych w badaniu czynnościowym płuc (OR=16,5).

#### *Omówienie osiągniętych celów*

1. Uzyskane dane opisowe częstości oraz jakości objawów oddechowych (klinicznych i czynnościowych) obecnych u dzieci z WDO w pierwszym roku od ustalenia rozpoznania oraz w wieku szkolnym wykazują, że:

Częstość zdarzeń infekcyjno-zapalnych układu oddechowego u dzieci z WDO jest wyższa niż u zdrowych rówieśników/rodzeństwa i utrzymuje się na wyższym poziomie pomimo wzrastania dziecka.

Podobnie, przebieg tych zdarzeń jest cięższy niż u zdrowych rówieśników/rodzeństwa i nie wykazuje tendencji do samoograniczania. Objawy takie jak kaszel ostry, czy kaszel przewlekły nie mają tendencji do ustępowania wraz z wiekiem.

Raportowana nietolerancja wysiłku fizycznego dotyczy prawie połowy dzieci z WDO.

Wyniki badań czynnościowych płuc u dużej części dzieci z WDO pozostają w granicach referencyjnych, a cechy nadreaktywności oskrzeli występują z porównywalną częstością do ich obecności w populacji generalnej.

2. Wskazano, że obecność, nasilenie niektórych objawów z pierwszego roku od ustalenia rozpoznania WDO ma znaczenie prognostyczne dla obecności objawów oraz zaburzeń czynnościowych płuc w okresie szkolnym. I tak:

Przewlekły kaszel w pierwszym roku po ustaleniu rozpoznania jest istotnym czynnikiem ryzyka utrzymywania się kaszlu przewlekłego i powysiłkowego w późniejszej historii chorobowej badanych dzieci, a także występowania zmian obturacyjnych płuc w ocenie czynnościowej.

3. Dokonano porównań częstości oraz jakości objawów u dzieci szkolnych z rozpoznaniem WDO w przeszłości i obecnie w stosunku do ich rówieśników chorujących na astmę.

Stwierdzono, że:

Zarówno u dzieci z WDO, jak i u dzieci z astmą częstość występowania: kaszlu ostrego, kaszlu powysiłkowego, nietolerancji wysiłku fizycznego, objawów stanów zapalnych górnych dróg oddechowych i zapaleń płuc jest porównywalna;

Częstość występowania: kaszlu przewlekłego, zapalenia oskrzeli, jak również pobytów w szpitalu z powodu epizodów zapalnych układu oddechowego jest istotnie wyższa w grupie dzieci z WDO.

#### *Omówienie wniosków*

Dzieci z WDO bez innych schorzeń towarzyszących, w szczególności bez wrodzonych wad serca, zaburzeń neurologicznych i powikłań wcześniactwa, w wieku szkolnym prezentują jeszcze objawy kliniczne związane z wiotkością dróg oddechowych.

Występują u nich częściej niż u zdrowych rówieśników/rodzeństwa stany zapalne dróg oddechowych (szczególnie zapalenia oskrzeli), które wykazują tendencję do wolniejszego ustępowania, co wiązało się z koniecznością powtórnych wizyt lekarskich, podczas których wielokrotnie modyfikowano wcześniejsze leczenie. W wyniku tego, kaszel przewlekły jest obecny u około 1/4 dzieci z WDO, a u prawie połowy z badanych odnotowano ograniczoną tolerancję wysiłku fizycznego. Prawdopodobnie jest to raczej związane z małym indywidualnym wytrenowaniem dzieci, a nie zaburzeniami czynnościowymi układu oddechowego, gdyż w teście prowokacji wysiłkiem stwierdza się cechy nadreaktywności oskrzeli tylko w pojedynczych przypadkach. Ponadto, u większości dzieci z WDO parametry badania czynnościowego płuc pozostają w granicach normy i nie zaobserwowano ich zaburzeń po inhalacji z  $\beta_2$ -mimetyku.

Obecność przewlekłego kaszlu w pierwszym roku po ustaleniu rozpoznania WDO wiąże się z wysokim ryzykiem występowania przewlekłego kaszlu oraz kaszlu powysiłkowego w wieku szkolnym, jak również z obecnością zmian obturacyjnych w badaniach czynnościowych płuc, które, co korzystne, rozwijają się tylko u małego odsetka dzieci w tym wieku.

Odróżnienie dzieci z WDO od tych z astmą nie jest możliwe tylko na podstawie objawów raportowanych przez ich opiekunów. Częste zapalenia dróg oddechowych, nietolerancja wysiłku fizycznego, kaszel powysiłkowy, kaszel poinfekcyjny są zgłaszane z podobną częstością przez rodziców dzieci z astmą, jak i rodziców dzieci z WDO.

#### *Znaczenie wniosków dysertacji dla praktyki klinicznej*

Na podstawie otrzymanych wyników badań oraz danych z piśmiennictwa można wskazać, że występuje duże podobieństwo raportowanych objawów astmy i WDO. Z tego względu, ustalenie astmy oraz wdrażanie leczenia przeciwastmatycznego u dzieci z WDO nie powinno odbywać się wyłącznie na podstawie badania podmiotowego. Należy dążyć do wykonania u nich badań czynnościowych płuc. Dopiero stwierdzenie cech obturacji oskrzeli i jej

odwracalności po podaniu wziewnego  $\beta$ 2-mimetyku daje podstawę do ustalenia rozpoznania astmy. W przypadku prawidłowego wyniku badania czynnościowego płuc, przewlekłe leczenie wziewnymi steroidami lub/i lekami antyleukotrienowymi nie powinno być wdrażane, gdyż nie ma uzasadnienia i nie przynosi korzyści.

Sądzę, że optymalnym modelem opieki zdrowotnej nad dziećmi z WDO jest bieżąca opieka pediatryczna w miejscu zamieszkania (prowadzona przez jednego lekarza rodzinnego lub pediatrę) z okresową kontrolą pulmonologiczną w trybie ambulatoryjnym. W edukacji rodziców/opiekunów dzieci z WDO należy zwrócić uwagę na przewlekły charakter objawów ze strony układu oddechowego (a zwłaszcza kaszlu przewlekłego) w tym schorzeniu, możliwość występowania kaszlu o dziwnym brzmieniu, a także podkreślić zasadność regularnej aktywności fizycznej dostosowanej do wieku dziecka.

Mając powyższe na uwadze, w szkoleniu lekarzy rodzinnych i pediatrów należy zwrócić uwagę na następujące informacje: (1) upośledzenie klirensu śluzówkowo-rzęskowego u dzieci z WDO jest powiązane z przewlekłymi/nawrotowymi stanami zapalnymi układu oddechowego i z tego względu z koniecznością przedłużonego standardowego leczenia przeciw infekcyjnego, w tym antybiotykoterapii oraz rehabilitacji oddechowej, (2) izolowany suchy kaszel u dzieci z WDO (bez innych objawów zakażenia), nawet jeśli ma charakter szczekający/tchawiczy, nie powinien być interpretowany jako objaw procesu infekcyjnego.



## 7. Streszczenie

### *Streszczenie w języku polskim*

Analiza kliniczna dzieci z wiotkością dróg oddechowych.

Obecnie przy coraz szerszym dostępie do badań bronchoskopowych wzrasta liczba dzieci z ustalonym rozpoznaniem wiotkości dróg oddechowych (WDO). W aktualnym piśmiennictwie brakuje danych na temat historii naturalnej tego schorzenia, jego odległych następstw, w tym oceny sprawności układu oddechowego za pomocą badań czynnościowych płuc.

**CEL BADANIA:** Głównym celem badania było ustalenie jakości objawów klinicznych oraz zakresu parametrów badań czynnościowych płuc u dzieci z WDO w wieku szkolnym. Dodatkowymi celami było wyłonienie czynników/objawów z pierwszego roku po ustaleniu rozpoznania, które są powiązane z ryzykiem przetrwania objawów i wystąpienia zaburzeń czynnościowych płuc w wieku szkolnym. Badanie miało również na celu ocenę porównawczą częstości i jakości objawów klinicznych obecnych u dzieci z WDO oraz u dzieci z astmą w okresie szkolnym.

**METODOLOGIA:** W badaniu wzięło udział 37 dzieci (mediana wieku [Q1-Q3]: 8,4 [7,3 – 11,4] lat) z rozpoznaniem WDO ustalonym na podstawie badania giętkiej bronchoskopii wykonanej w przeszłości (wiek ustalenia rozpoznania - mediana [Q1-Q3]: 3,1 [0,7 – 7,2] lat). Do badania zakwalifikowano dzieci z WDO bez schorzeń towarzyszących, w szczególności bez wrodzonych wad serca, zaburzeń neurologicznych i powikłań wcześniactwa. Badanie składało się z następujących elementów: ankiety dotyczącej objawów klinicznych występujących w przeszłości oraz obecnie, podstawowego badania czynnościowego płuc (spirometria lub/i oscylometria impulsowa - IOS) z próbą rozkurczową oraz testu wysiłkowego. Grupę kontrolną dla wyników badania ankietowego stanowiły dzieci z rozpoznaniem astmy (n=28, mediana wieku [Q1-Q2]: 11 [9 – 13,2] lat.). Wyniki badań czynnościowych płuc (spirometria z oceną parametrów: FEV1%FVC, FEV1, FVC, PEF, FEF25/75; IOS z oceną parametrów: R5, R20, X5) interpretowano w odniesieniu do wartości referencyjnych. Próbę rozkurczową oraz test wysiłkowy oceniano zgodnie z międzynarodowymi standardami.

**WYNIKI:** Na podstawie badania ankietowego stwierdzono, że częstość infekcji dróg oddechowych u 78% dzieci z WDO w pierwszym roku po ustaleniu rozpoznania jest istotnie większa niż u zdrowych rówieśników/rodzeństwa i występuje także z większą częstością (u

54%) w wieku szkolnym. Podobnie, istotnie częściej (u ok. 60 % dzieci) przebieg stanów zapalnych układu oddechowego jest cięższy niż u rówieśników/rodzeństwa i nie wykazuje tendencji do ograniczania w okresie szkolnym. Spośród badanych objawów: kaszel ostry/poinfekcyjny (obecny u 57% dzieci) oraz kaszel przewlekły (obecny u 24% dzieci) obecne w pierwszym roku po ustaleniu rozpoznania WDO nie wykazują tendencji do ustępowania wraz z wiekiem (odpowiednio: 43% i 21% w wieku szkolnym). Charakterystyczne brzmienie kaszlu (jego dziwaczność) występuje u 57% dzieci w wieku szkolnym. Ponadto, u 46% badanych w ich wieku szkolnym raportowano obniżoną tolerancję wysiłku fizycznego, u 39% kaszel powysiłkowy.

Na podstawie przeprowadzonych badań czynnościowych płuc stwierdzono: zmiany restrykcyjne u 20% dzieci z WDO, zmiany obturacyjne u 13%, a u pozostałych 67% parametry czynnościowe zawierały się w zakresie wartości referencyjnych. Z kolei nadreaktywność oskrzeli (identyfikowana w próbie prowokacji nieswoistej w teście wysiłkowy) była obecna u 4% dzieci, u 13% występowała dodatnia próba bronchodilatacyjna (test z salbutamolem). Przydatność diagnostyczna badania spirometrycznego oraz badania IOS dla oceny czynnościowej płuc u dzieci szkolnych z WDO była porównywalna.

Spośród analizowanych objawów/czynników klinicznych stwierdzono, że występowanie przewlekłego kaszlu w pierwszym roku po ustaleniu rozpoznania WDO jest istotnym czynnikiem ryzyka utrzymywania się kaszlu przewlekłego (OR=10,4; 95%CI: 1,8 – 61,7) i kaszlu powysiłkowego (OR=6,3; 95%CI: 1,1 – 36,3) w wieku szkolnym, jak również obecności zmian obturacyjnych w ocenie czynnościowej płuc (OR=16,5; 95%CI: 1,4 – 201,4).

Porównawczo wykazano, że zarówno u dzieci z WDO jak i u dzieci z astmą w wieku szkolnym częstość raportowania objawów takich jak: kaszel ostry/poinfekcyjny, nietolerancja wysiłku fizycznego, kaszel powysiłkowy oraz występowanie stanów zapalnych górnych dróg oddechowych i zapaleń płuc jest porównywalna. Natomiast częstość: kaszlu przewlekłego (OR=16,4; 95%CI: 0,9 – 297,9), zachorowań na zapalenia oskrzeli (OR=3,1; 95%CI: 1,1, - 8,7) jak również konieczności hospitalizacji z powodu stanów zapalnych układu oddechowego (OR=5,6; 95%CI: 1,67 – 18,4) jest znamienne większa w grupie dzieci z WDO.

**WNIOSKI:** Dzieci z WDO bez schorzeń współwystępujących nadal prezentują objawy związane z wiotkością dróg oddechowych w wieku szkolnym.

U tych dzieci częściej niż u ich rodzeństwa/rówieśników występują stany zapalne układu oddechowego, również częściej mają one cięższy i bardziej przewlekły przebieg. U 1/4 badanych dzieci występuje kaszel przewlekły, a u prawie połowy występuje ograniczona

tolerancja wysiłku fizycznego. Jednakże, u 2/3 dzieci z WDO badania czynnościowe płuc są prawidłowe, a nadreaktywność oskrzeli występuje u 17%.

Tylko kaszel przewlekły obecny w pierwszym roku po ustaleniu rozpoznania WDO jest istotnym czynnikiem ryzyka kaszlu przewlekłego, kaszlu powysiłkowego w wieku szkolnym oraz obecności zmian obturacyjnych w ocenie czynnościowej płuc.

Raportowane objawy kliniczne, w tym ich jakość, częstość, u dzieci z WDO oraz u dzieci z astmą nie są w pełni czynnikami różnicującymi te dwie grupy w wieku szkolnym. Jedynie obecność kaszlu przewlekłego jest istotnie częściej powiązana z WDO.

Clinical analysis of children with airway malacia

With wider accessibility to bronchoscopy in pediatric pulmonology, the number of children with established airway malacia (AM) diagnosis is raising. In current literature there is lack of data describing natural history of children with AM, as well as details about their lung function outcome on long term follow-up.

AIM: The main aim of the study was to ascertain which respiratory symptoms are protracted in children with AM at school age and how is lung function of those children. The additional aim was to establish symptoms/factors present in the first year after the AM diagnosis which are connected with persistent respiratory symptoms and abnormalities in lung function at school age. Moreover, the aim was the comparative assessment of respiratory symptoms quality and frequency between children with AM and asthmatic children in their school age.

METHODS: A total of 37 children (median age [Q1-Q3]: 8,4 [7,3 – 11,4] years) previously diagnosed with AM by flexible bronchoscopy took part in this study (median age at the diagnosis [Q1-Q3]: 3,1 [0,7 – 7,2] years). Those were children without comorbid conditions, especially without congenital heart defects, neurological impairment and prematurity complication. The study consisted of following parts: a researcher-administered questionnaire establishing the presence and characterization of respiratory symptoms in the first year after AM diagnosis and currently, measurement of pulmonary function (spirometry or/and impulse oscillometry - IOS) with post-bronchodilator evaluation, exercise bronchial provocation test. The control group for questionnaire results were children with asthma (n=28, mean age [Q1-Q3]: 11 [9 - 13,2] years). The pulmonary function outcome (spirometry with FEV1%FVC, FEV1, FVC, PEF, FEF25/75 evaluation; IOS with R5, R20, X5 evaluation) was interpreted with reference to predictive values. The post-bronchodilator response and exercise bronchial provocation test were interpreted in accordance with international recommendations.

RESULTS: Parents of 78% children with AM reported higher respiratory tract infections frequency than in healthy siblings/peers in the first year after AM diagnosis, and this frequency was still higher despite the school age (in 54%). In approximately 60% of those children the course of infections was more severe than in their siblings/peers and without the significant improvement at school age. Moreover, symptoms like acute/postinfectious cough (present in

57% participants) and chronic cough (present in 24% participants) in the first year after AM diagnosis did not tend to diminish with age (respectively 43% and 21% at school age). A cough of unusual nature was present in 57% participants at school age. Additionally, 46% participants at school age reported exercise intolerance and 39% complained about cough on exertion.

Pulmonary functioning test with respect to reference categorization revealed: restrictive outcome in 20%, obstructive outcome in 13%, the remainder 67% have normal outcome. Bronchial hiperresponsiveness (exercise bronchial provocation test) was recorded only in 4% participants and 13% of participants met the criteria for reversible obstruction (bronchodilatory test). Spirometry and IOS were proved to be of the same diagnostic value in pulmonary function evaluation of children with AM.

The presence of chronic cough in the first year after AM diagnosis was a significant risk factor for persistence of chronic cough (OR=10,4; 95%CI: 1,8 – 61,7) and cough on exertion (OR=6,3; 95%CI: 1,1 – 36,3) at the school age. Moreover, it was a significant risk factor for obstructive pattern of lung function on long term follow-up (OR=16,5; 95%CI: 1,4 – 201,4).

The comparative assessment between children with AM and asthmatic children revealed following results: postinfectious cough, exercise intolerance, cough on exertion, upper respiratory tract infections and pneumonia incidence are of similar frequency in both groups of children. However, chronic cough (OR=16,4; 95%CI: 0,9 – 297,9), bronchitis incidence (OR=3,1; 95%CI: 1,1, - 8,7) and risk of hospital admission during the course of respiratory infection (OR=5,6; 95%CI: 1,67 – 18,4) are significantly higher in children with AM.

**CONCLUSION:** Children with AM without comorbid conditions have protracted respiratory symptoms at school age

They suffer from respiratory infectious episodes more common than their siblings/peers. Those infections tend to be of more severe course and longer duration. Chronic cough is present in 1/4 of those children, and almost half of children experience exercise intolerance. However, in 2/3 participants pulmonary function test outcomes are within the normal range and bronchial hyperresponsiveness is present in 17%.

Only chronic cough present in the first year after AM diagnosis is a significant risk factor for persistence of chronic cough, cough on exertion at the school age, as well as the presence of obstructive pattern of lung function on long term follow-up

Reported respiratory symptoms, their presence and characterization, in children with AM and asthmatic children do not differentiate those groups of children at school age. Only the occurrence of chronic cough at school age is significantly more often associated with AM.

## 8. Piśmiennictwo:

1. Boogaard R, Huijsmans SH, Pijnenburg MWH, Tiddens HAWM, de Jongste JC, Merkus PJFM. Tracheomalacia and bronchomalacia in children: incidence and patient characteristics. *Chest*. 2005;128:3391–7.
2. Carden KA, Boiselle PM, Waltz DA, Armin E. Tracheomalacia and Tracheobronchomalacia in Children and Adults. An in-depth Review. *Chest*. 2005;127:984–1005.
3. Wailoo MP, Emery JL. The trachea in children with tracheo-oesophageal fistula. *Histopathology*. 1979;3:329–38.
4. McNamara VM, Crabbe DCG. Tracheomalacia. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5:147–54.
5. Yalcin E, Dogru D, Ozcelik U, Kiper N, Aslan AT, Gozacan A. Tracheomalacia and Bronchomalacia in 34 Children: Clinical and Radiologic Profiles and Associations with Other Diseases. *Clin Pediatr (Phila)*. 2005;44:777–81.
6. Masters IB, Chang AB, Patterson L, Wainwright C, Buntain H, Dean BW i wsp. Series of laryngomalacia, tracheomalacia, and bronchomalacia disorders and their associations with other conditions in children. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34:189–95.
7. Pan W, Peng D, Luo J, Liu E, Luo Z, Dai J i wsp. Clinical features of airway malacia in children : a retrospective analysis of 459 patients. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7:3005–12.
8. Moore P, Smith H, Greer RM, McElrea M, Masters IB. Pulmonary function and long-term follow-up of children with tracheobronchomalacia. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:700–5.
9. Chang AB, Gaffney JT, Eastburn MM, Faoagali J, Cox NC, Masters IB. Cough quality in children: A comparison of subjective vs. bronchoscopic findings. *Respir Res*. 2005;6:1–8.
10. Kantar A, Bernardini R, Paravati F, Minasi D, Sacco O. Chronic cough in preschool children. *Early Hum Dev*. 2013;89:19–24.
11. Wood RE. Localized tracheomalacia or bronchomalacia in children with intractable cough. *J Pediatr*. 1990;116:404–6.
12. Weinberger M, Abu-hasan M. Pseudo-asthma: when cough, wheezing, and dyspnea are not asthma. *Pediatrics*. 2007;120:855–64.
13. Hysinger EB, Panitch HB. Paediatric Tracheomalacia. *Paediatr Respir Rev*. 2016;17:9–15.
14. Goyal V, Grimwood K, Marchant JM, Masters IB, Chang AB. Paediatric chronic

- suppurative lung disease: clinical characteristics and outcomes. *Eur J Pediatr.* 2016;175:1077–84.
15. Kompare M, Weinberger M. Protracted bacterial bronchitis in young children: Association with airway malacia. *J Pediatr.* 2012;160:88–92.
  16. Moreno M, Castillo S, Castaño C, Trujillo M, Sivó N, Escribano A. Protracted bacterial bronchitis and malacias: Which came first, the chicken or the egg? *Eur Respir J.* 2014;44:46-54.
  17. Santiago-Burruchaga M, Zalacain-Jorge R, Vazquez-Cordero C. Are airways structural abnormalities more frequent in children with recurrent lower respiratory tract infections? *Respir Med.* 2014;108:800–5.
  18. Kantar A, Chang AB, Shields MD, Marchant JM, Grimwood K, Grigg J i wsp. ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children. *Eur Respir J.* 2017;50:1-18.
  19. Wallis C, Alexopoulou E, Antón-Pacheco JL, Bhatt JM, Bush A, Chang AB i wsp. ERS statement on tracheomalacia and bronchomalacia in children. *Eur Respir J.* 2019;54:1–19.
  20. Thomson F, Masters IB, Chang AB. Persistent cough in children and the overuse of medications. *J Paediatr Child Health.* 2002;38:578–81.
  21. De Baets F, De Schutter I, Aarts C, Haerynck F, Van daele S, De Wachter E i wsp. Malacia, inflammation and bronchoalveolar lavage culture in children with persistent respiratory symptoms. *Eur Respir J.* 2012;39:392–5.
  22. Schellhase, Dennis E. Fawcett, Deborah D. Schutze, Gordon E. Lensing, Shelly Y. Tryka AF. Clinical utility of flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in young children with recurrent wheezing. *J Pediatr.* 1998;132:312–8.
  23. Goo HW. Free-breathing cine CT for the diagnosis of tracheomalacia in young children. *Pediatr Radiol.* 2013;43:922–8.
  24. Sanchez MO, Greer MC, Masters IB, Chang AB. A Comparison of Fluoroscopic Airway Screening with Flexible Bronchoscopy for Diagnosing Tracheomalacia. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47:63–7.
  25. Wallis C, Priftis K, Chang A, Midulla F, Bhatt J, Crowley S i wsp. Tracheomalacia and bronchomalacia in children: response to ERS statement. *Eur Respir J.* 2019;54:1-2.
  26. Masters IB. Congenital airway lesions and lung disease. *Pediatr Clin North Am.* 2009;56:227–42.
  27. Masters IB, Zimmerman PV, Pandeya N, Petsky HL, Wilson SB, Chang AB. Quantified tracheobronchomalacia disorders and their clinical profiles in children. *Chest.*

- 2008;133:461–7.
28. Masters I, Eastburn M, Wootton R, Ware R, Francis P, Zimmerman P i wsp. A new method for objective identification and measurement of airway lumen in paediatric flexible videobronchoscopy. *Thorax*. 2005;60:652–8.
  29. Murgu S, Colt HG. Morphometric Bronchoscopy in Adults With Central Airway Obstruction: Case Illustrations and Review of the Literature. *Laryngoscope*. 2009;119:1318–24.
  30. Okata Y, Hasegawa T, Bitoh Y, Maeda K. Bronchoscopic assessments and clinical outcomes in pediatric patients with tracheomalacia and bronchomalacia. *Pediatr Surg Int*. 2018;34:55–61.
  31. Rozycki HJ, Van Houten ML, Elliott GR. Quantitative assessment of intrathoracic airway collapse in infants and children with tracheobronchomalacia. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21:241–5.
  32. Begnaud A, Connet JE, Harwood EM, Jantz MA, Mehta HJ. Measuring Central Airway Obstruction. What do bronchoscopist do? *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:85–90.
  33. Egressy KVL, Murgu SD. Current Approaches to Assessing the Degree of Airway Narrowing in Central Airway Obstruction. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:109–10.
  34. Majid A, Gaurav K, Sanchez JM, Berger RL, Folch E, Fernandez-Bussy S i wsp. Evaluation of tracheobronchomalacia by dynamic flexible bronchoscopy. A pilot study. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:951–5.
  35. Masters IB, Zimmerman PV, Chang AB. Longitudinal quantification of growth and changes in primary tracheobronchomalacia sites in children. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:906–13.
  36. Loring SH, O'donnell CR, Feller-Kopman DJ, Ernst A. Central airway mechanics and flow limitation in acquired tracheobronchomalacia. *Chest*. 2007;131:1118–24.
  37. Finder JD. Primary bronchomalacia in infants and children. *J Pediatr*. 1997;130:59–66.
  38. Landry AM, Thompson DM. Laryngomalacia: disease presentation, spectrum, and management. *Int J Pediatr*. 2012;2012:1-6.
  39. Moore VC. Spirometry : step by step. *Breathe*. 2012;8:233–40.
  40. Tomalak W, Antczak A, Boros P, Czajowska-Malinowska M, Franczuk M, Gondorowicz K i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące wykonywania badań spirometrycznych. *Pneumonol Alergol Pol*. 2006;74(Suplement 1).
  41. Boros P, Mejza F. Badania czynnościowe układu oddechowego. W: *Choroby wewnętrzne. Kompendium Medycyny Praktycznej*. Redaktor: Szczeklik A, Gajewski P.



2011. p. 1256–61. Wydawca: Medycyna Praktyczna.
42. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R i wsp. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26:948–68.
  43. Hughes JMB. Pulmonary function : the basics. *Medicine (Baltimore)*. 2008;36:142–50. Wydawca: Elsevier.
  44. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A i wsp. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26:319–38.
  45. Kusak B, Cichońska-Jarosz E, Jedynek-Wąsowicz U, Lis G. Pulmonary function tests leading to the diagnosis of vascular malformations in school-aged children. *Adv Respir Med*. 2017;85:253–7.
  46. Uchida DA. Late Presentation of Double Aortic Arch in School-Age Children Presumed to Have Asthma : The Benefits of Spirometry and Examination of the Flow-Volume Curve. *Respir Care*. 2009;54:1402–4.
  47. Tomalak W, Radliński J, Latawiec W. The quality of spirometric measurements in children younger than 10 years of age in the light of recommendations. *Pneumonol Alergol Pol*. 2008;76:421–5.
  48. Enright PL, Tucson A. Should Oscillometry Be Used to Screen for Airway Disease ? No. *Chest*. 2015;148:1135–6.
  49. Brashier B, Salvi S. Measuring lung function using sound waves: Role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe*. 2015;11:57–65.
  50. Bickel S, Popler J, Lesnick B, Eid N. Impulse Oscillometry. Interpretation and practical applications. *Chest*. 2014;146:841–7.
  51. Komarow HD, Myles IA, Uzzaman A, Meetcalf DD. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106:191–9.
  52. Berger KI, Goldring RM, Oppenheimer BW, Enright PL, Tucson A. Should Oscillometry Be Used to Screen for Airway Disease ? Yes. *Chest*. 2015;148:1135–6.
  53. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K i wsp. The forced oscillation technique in clinical practice : methodology , recommendations and future developments. *Eur Respir J*. 2003;22:1026–41.
  54. Holley A. Using Impulse Oscillometry in Clinical Practice. [www.medscape.com/viewarticle/862265\\_2](http://www.medscape.com/viewarticle/862265_2). 2016. p. Apr 27.
  55. Global Initiative for Asthma Reports. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
  56. Crapo R, Casaburi R, Coates A, Enright P, Hankinson J, Irvin C i wsp. American

- Thoracic Society Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing — 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:309–29.
57. Cabral ALB, Conceicao GM, Fonseca-Guedes CHF, Martins MA. Exercise-induced bronchospasm in children. Effects of asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1819–23.
  58. Haby MM, Anderson SD, Peat JK, Mellis CM, Toelle BG, Woolcock AJ. An exercise challenge protocol for epidemiological studies of asthma in children: Comparison with histamine challenge. *Eur Respir J.* 1994;7:43–9.
  59. Agrawal L, Beardsmore CS, MacFadyen UM. Respiratory function in childhood following repair of oesophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Arch Dis Child.* 1999;81:404–8.
  60. van der Wiel EC, Hofhuis W, Holland WPJ, Tiddens HAWM, de Jongste JC. Predictive Value of Infant Lung Function Testing for Airway Malacia. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40:431–6.
  61. Panitch HB, Keklikian EN, Motley RA, Wolfson MR SD. Effect of altering smooth muscle tone on maximal expiratory flows in patients with tracheomalacia. *Pediatr Pulmonol.* 1990;9:170–6.
  62. Hofhuis W, van der Wiel E C, Tiddens H A W M, Brinkhorst G, Holland W P J, de Jongste J C MPJFM. Bronchodilation in infants with malacia or recurrent wheeze. *Arch Dis Child.* 2003;88:246–50.
  63. Fraga JC, Jennings RW, Kim PCW. Pediatric tracheomalacia. *Semin Pediatr Surg.* 2016;25:156–64.
  64. Willim G, Kurzawa R, Mazurek H, Hałuszka J, Jędryś-Kłucjasz U, Baran B i wsp. Wartości należne wskaźników oddechowych dzieci i młodzieży. IGiChP Oddział w Rabce. Skrypt 1998:1-62.
  65. Vogel J, Smidt U. Impulse oscillometry. Analyss of lung mechanics in general practice and the clinic, epidemiology and experimental research. Frankfurt, Germany: PMI-Verlagsgruppe. 1994:107-60.
  66. Kusak B, Cichočka-Jarosz E, Jedynek-Wasowicz U, Lis G. Types of laryngomalacia in children: interrelationship between clinical course and comorbid conditions. *Eur Arch Otorhinolaryngology.* 2017;274:1577–83.
  67. Escher A, Probst R, Gysin C. Management of laryngomalacia in children with congenital syndrome: The role of supraglottoplasty. *J Pediatr Surg.* 2015;50:519–23.
  68. Hoff SR, Schroeder JW, Rastatter JC, Holinger LD. Supraglottoplasty outcomes in

- relation to age and comorbid conditions. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74:245–9.
69. Gądek-Moszczak A, Rojek T, Kusak B, Rojek T. Measurement of airway lumen in video bronchoscopy. In: *Acta Stereologica [En ligne], Proceedings ICSIA, 14th ICSIA abstracts*, URL : <https://popups.uliege.be:443/0351-580x/index.php?id=3393>. 2015.
  70. Williamson JP, James AL, Phillips MJ, Sampson DD, Hillman DR, Eastwood PR. Quantifying tracheobronchial tree dimensions: methods, limitations and emerging techniques. *Eur Respir J.* 2009;34:42–55.
  71. Olney DR, Greinwald JH, Smith RJ, Bauman NM. Laryngomalacia and its treatment. *Laryngoscope.* 1999;109:1770–5.
  72. Chang AB. Therapy for cough : where does it fall short? *Expert Rev Respir Med.* 2011;5:503–13.
  73. Doniec Z, Mastalerz-Migas A, Bręborowicz A, Emeryk A, Lis G, Mazurek H i wsp. ReKOMendacje Postępowania w AStmie wczesnodziecięcej dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej – KOMPAS POZ. *Fam Med Prim Care Rev.* 2016;18:181–92.
  74. Saglani S, Nicholson AG, Scallan M, Rosenthal M, Payne DN, Bush A. Investigation of young children with severe recurrent wheeze: any clinical benefit? *Eur Respir J.* 2006;27:29–35.
  75. Aslan AT, Kiper N, Dogru D, Karagoz AH, Ozcelik U, Yalcin E. Diagnostic value of flexible bronchoscopy in children with persistent and recurrent wheezing. *Allergy and Asthma Proc.* 2005;26:483–6.
  76. Cakir E, Ersu RH, Uyan ZS, Oktem S, Karadag B, Yapar O i wsp. Flexible bronchoscopy as a valuable tool in the evaluation of persistent wheezing in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73:1666–8.
  77. Barbato A, Bertuola F, Moreno L, Snijders D, Bugin S, Baraldo S i wsp. Bronchial Asthma. W: *Peditric Bronchoscopy (Progress in Respiratory Research Vol 38)*. 2010. p. 142–8. Wydawca: Karger.
  78. Masters I, Chang A. Chronic Cough. W: *Peditric Bronchoscopy (Progress in Respiratory Research Vol 38)*. 2010. p. 182–90. Wydawca: Karger
  79. Saito J, Harris WT, Gelfond J, Noah TL, Leigh MW, Johnson R i wsp. Physiologic, bronchoscopic, and bronchoalveolar lavage fluid findings in young children with recurrent wheeze and cough. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41:709–19.
  80. Hysinger E, Friedman N, Jensen E, Zhang H, Piccione J. Bronchoscopy in neonates with severe bronchopulmonary dysplasia in the NICU. *J Perinatol.* 2019;39:263–8.
  81. Smith HJ, Reinhold P, Goldman MD. Forced oscillation technique and impulse

- oscillometry. W: European Respiratory Society Monographs London: European Respiratory Society. 2005. p. 72–105.
82. Handa H, Miyazawa T, Murgu SD, Nishine H, Kurimoto N, Huang J i wsp. Novel multimodality imaging and physiologic assessments clarify choke-point physiology and airway wall structure in expiratory central airway collapse. *Respir Care*. 2012;57:634–41.
  83. Handa H, Huang J, Murgu SD, Mineshita M, Kurimoto N, Colt HG i wsp. Assessment of central airway obstruction using impulse oscillometry before and after interventional bronchoscopy. *Respir Care*. 2014;59:231–40.
  84. Fielding DI, Travers J, Nguyen P, Brown MG, Hartel G, Morrison S. Expiratory reactance abnormalities in patients with expiratory dynamic airway collapse: a new application of impulse oscillometry. *ERJ Open Res*. 2018;4:1-10.
  85. Carlsen KH, Hem E, Stensrud T. Asthma in adolescent athletes. *Br J Sports Med*. 2011;45:1266-71.
  86. Krupp NL, Sehra S, Slaven JE, Kaplan MH, Gupta S, Tepper RS. Increased prevalence of airway reactivity in children with eosinophilic esophagitis. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51:478-83.

## 9. Załączniki

Załącznik nr 1. Kwestionariusz wywiadu.

### Kwestionariusz wywiadu dziecka z malacją dróg oddechowych

Nr dok. med. .... Nr bad. FB ..... data badania .....

Nazwisko..... Imię..... data urodzenia .....

#### A. Dane z książeczki zdrowia dziecka

1. ur. masa ciała (pc) .....
2. czas trwania ciąży .....

#### B. Dane z opisu badania FB

1. masa ciała gdy FB(pc).....
2. wiek gdy FB .....

#### C. Dane z dokumentacji medycznej

1. wiek dziecka w momencie wystąpienia pierwszych objawów .....
2. obserwowane objawy/ wskazania do FB

- 1 – stridor, bezgłos, chrypka
- 2 – zaburzenia oddychania, duszność
- 3 - bezdech, spadki saturacji
- 4 – zaburzenia połykania, krztuszenie się, brak przyrostu mc
- 5 – zmiany w rtg kłp, nieleczące się zapalenie płuc
- 6 – przewlekły kaszel
- 7 - nawracające infekcje dróg oddechowych
- 8 – inne .....

3. inne choroby oraz wady wrodzone występujące u dziecka .....

4. leki przyjmowane na stałe przed postawieniem rozpoznania malacji .....

5. rodzaj i stopień malacji wg opisu badania

a. tylko tracheomalacja .....

b. + bronchomalacja .....

c. + laryngomalacja : I - prolapse of the mucosa of overlying the arytenoid cartilages  
II - foreshortend aryepiglottic folds  
III - posterior displacement of the epiglottis

6. wyniki badania bakteriologicznego BL .....

7. kolejne inwazyjne badania diagnostyczne lub lecznicze .....

8. przebyte zabiegi/operacje na drogach oddechowych .....

#### D. Dane socjodemograficzne

1. ilość rodzeństwa: młodsze ..... starsze .....

2. miejsce zamieszkania: kod pocztowy ..... miejscowość .....

województwo ..... powiat .....

**Kwestionariusz ankiety dotyczącej nasilenia objawów u dzieci powyżej 6 roku życia**

- wersja 2 z dnia 12.06.2017r

Pytania poniżej ankiety dotyczą Państwa opinii i obserwacji w zakresie problemów z układem oddechowym u Waszego dziecka. Proszę o udzielenie odpowiedzi na wszystkie pytania poprzez wybranie jednej najbardziej pasującej odpowiedzi i postawienie 'X' przy wybranym podpunkcie. W przypadku niektórych pytań (14, 16, 17) można zaznaczyć dowolną ilość pasujących odpowiedzi. W pytaniach 2 i 6 odpowiedzi należy udzielić stawiając „X” na wyrysowanej skali.

1. Ilość infekcji układu oddechowego (tj. utrzymywanie się dłużej niż 2 dni takich objawów jak kaszel lub świszczący oddech lub duszność) u Twojego dziecka w pierwszych 12 miesiącach po postawieniu rozpoznania określił jako

- a. znacznie większa niż u dzieci bez przewlekłych chorób układu oddechowego
- b. większa niż u dzieci bez przewlekłych chorób układu oddechowego
- c. podobna jak u dzieci bez przewlekłych chorób układu oddechowego
- d. mniejsza niż u dzieci bez przewlekłych chorób układu oddechowego

2. Proszę określić częstość infekcji układu oddechowego u Twojego dziecka w pierwszych 12 miesiącach po postawieniu rozpoznania - poprzez umieszczenie „X” na skali (gdzie A oznacza bardzo rzadko, B bardzo często)

A |—————| B

3. Jak określił najczęściej powtarzający się przebieg infekcji układu oddechowego u Twojego dziecka w pierwszych 12 miesiącach po postawieniu rozpoznania?

- a. dziecko szybko reagowało na zastosowane leczenie, nie wymagało dodatkowych wizyt u lekarza
- b. dziecko zwykle wymagało kilku wizyt u lekarza, który modyfikował wcześniej zlecone leczenie, ale nie było konieczności leczenia dziecka w szpitalu
- c. dziecko zwykle wymagało kilku wizyt u lekarza, który modyfikował wcześniej zlecone leczenie, zazwyczaj była konieczność leczenia dziecka w szpitalu
- d. dziecko już po pierwszej konsultacji u lekarza kierowane było do leczenia szpitalnego

4. Czy po przebytej infekcji układu oddechowego u Twojego dziecka w pierwszych 12 miesiącach po postawieniu rozpoznania obserwowałaś/obserwowałeś przedłużone utrzymywanie się kaszlu?

- a. TAK, kaszel utrzymywał się ponad 4 tygodnie
- b. TAK, kaszel utrzymywał się, ale nie dłużej niż 4 tygodnie
- c. NIE, kaszel ustępował wraz z innymi objawami infekcji

5. Ilość infekcji układu oddechowego (tj. utrzymywanie się dłużej niż 2 dni takich objawów jak kaszel lub świszczący oddech lub duszność) u Twojego dziecka w ostatnich 12 miesiącach od dzisiaj określił jako

- a. znacznie większa niż u dzieci bez przewlekłych chorób układu oddechowego
- b. większa niż u dzieci bez przewlekłych chorób układu oddechowego
- c. podobna jak u dzieci bez przewlekłych chorób układu oddechowego
- d. mniejsza niż u dzieci bez przewlekłych chorób układu oddechowego

6. Proszę określić częstość infekcji układu oddechowego u Twojego dziecka w ostatnich 12 miesiącach - poprzez umieszczenie „X” na skali (gdzie A oznacza bardzo rzadko, B bardzo często)

A |-----| B

7. Proszę wymienić ile razy w ostatnich 12 miesiącach od dziś Twoje dziecko miało rozpoznaną przez lekarza infekcję dróg oddechowych: *przy każdym rozpoznaniu wpisz ilość*

Zapalenie płuc .....

Zapalenie oskrzeli.....

Zapalenie nosogardła lub gardła lub nieżyt nosa/katar .....

*Jeśli w każdym polu wpisałeś/wpisałaś 0 tzn. Twoje dziecko nie chorowało w ostatnich 12 miesiącach od dziś przejdź do pytania nr11*

8. Ile razy w ostatnich 12 miesiącach dziecko przyjmowało antybiotyk z powodu infekcji dróg oddechowych *wpisz liczbę* .....

9. Jak określisz najczęściej powtarzający się przebieg infekcji układu oddechowego u Twojego dziecka w ostatnich 12 miesiącach:

- a. dziecko szybko reagowało na zastosowane leczenie, nie wymagało dodatkowych wizyt u lekarza
- b. dziecko zwykle wymagało kilku wizyt u lekarza, który modyfikował wcześniej zlecone leczenie, ale nie było konieczności leczenia dziecka w szpitalu
- c. dziecko zwykle wymagało kilku wizyt u lekarza, który modyfikował wcześniej zlecone leczenie, zazwyczaj była konieczność leczenia dziecka w szpitalu
- d. dziecko już po pierwszej konsultacji u lekarza kierowane było do leczenia szpitalnego

10. Czy po przebytej infekcji układu oddechowego u Twojego dziecka w ostatnich 12 miesiącach obserwowałaś/obserwowałeś przedłużone utrzymywanie się kaszlu?

- a. TAK, kaszel utrzymywał się ponad 4 tygodnie
- b. TAK, kaszel utrzymywał się nie dłużej niż 4 tygodnie
- c. NIE, kaszel ustępował wraz z innymi objawami infekcji

11. Jak wg Twojej obserwacji zmieniała się częstość infekcji układu oddechowego (tj. utrzymywanie się dłużej niż 2 dni takich objawów jak kaszel lub świszczący oddech lub duszność) u Twojego dziecka?

- a. z każdym rokiem dziecko chorowało częściej
- b. liczba infekcji w każdym roku była podobna
- c. z każdym rokiem dziecko chorowało rzadziej

12. Czy w Twojej obserwacji zmieniał się przebieg infekcji układu oddechowego (tj. utrzymywanie się dłużej niż 2 dni takich objawów jak kaszel lub świszczący oddech lub duszność) u Twojego dziecka?

- a. każda kolejna infekcja wiązała się z większą ilością wizyt kontrolnych u lekarza POZ /pediatry, a nawet leczeniem w szpitalu
- b. każda infekcja wiązała się z taką samą ilością wizyt kontrolnych u lekarza POZ/ pediatry
- c. każda kolejna infekcja wiązała się z mniejszą ilością wizyt u lekarza POZ/pediatry lub nawet jej nie wymagała
- d. nie można określić żadnej tendencji

13. Czy Twoje dziecko było kiedykolwiek leczone w szpitalu z powodu infekcji układu oddechowego?

- a. TAK, *wpisz ile razy* .....
- b. NIE

14. Czy u Twojego dziecka lekarz kiedykolwiek postawił któreś z poniższych rozpoznań (zaznacz dowolną liczbę pasujących chorób):

- a. zapalenie zatok/ sływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła
- b. nawracające zapalenia oskrzeli
- c. świsty przy infekcji wirusowej
- d. nawracające zapalenia płuc
- e. astma oskrzelowa
- f. nawrotowy kaszel
- g. inne (wpisz jakie) .....

15. Czy Twoje dziecko kiedykolwiek otrzymywało regularnie leki przez okres dłuższy niż 6 tygodni?

- a. TAK, wpisz jakie .....
- b. NIE

16. Jakie określenie obecnie najlepiej opisuje kaszel najczęściej pojawiający się u Twojego dziecka w czasie infekcji? (zaznacz dowolną liczbę pasujących określeń):

- a. suchy
- b. szczekający
- c. dudniący
- d. z metalicznym pogłosem
- e. dziwny, trudny do określenia, zwracający uwagę innych osób
- f. inne, wpisz jakie .....

17. Jakie określenie obecnie najlepiej opisuje kaszel pojawiający się u Twojego dziecka w okresie bez infekcji? (zaznacz dowolną liczbę pasujących określeń):

- a. suchy
- b. szczekający
- c. dudniący
- d. z metalicznym pogłosem
- e. dziwny, trudny do określenia, zwracający uwagę innych osób
- f. inne, wpisz jakie .....

18. Czy przy obecnej aktywności fizycznej np. lekcje wychowania fizycznego/ zabawy ruchowe Twoje dziecko męczy się szybciej niż jego rówieśnicy?

- a. TAK
- b. NIE

19. Czy u Twojego dziecka występował lub nadal występuje kaszel lub napad duszności w trakcie wysiłku fizycznego lub po jego zakończeniu?

- a. TAK
- b. NIE

20. Czy Twoje dziecko uczęszcza na dodatkowe zorganizowane lub dowolne zajęcia ruchowe (klasa sportowa, szkolna drużyna, sekcja sportowa)?

- a. TAK, wpisz rodzaj zajęć .....
- b. w przeszłości TAK, ale z powodu takich objawów jak duszność lub kaszel pojawiających się w związku z wysiłkiem fizycznym zaprzestało
- c. NIE

21. Czy Twoje dziecko wymagało ponownego badania fiberobronchoskopowego?

- a. TAK, dziecko miało wykonane badanie fiberobronchoskopowe wpisz rok badania .....
- b. TAK, lekarz zakwalifikował dziecko do takiego badania, ale nie wyraziliśmy zgody na jego przeprowadzenie
- c. NIE



22. Czy Twoje dziecko przebyło zabieg/operację na drogach oddechowych?  
a. TAK, *wpisz rok i rodzaj operacji* .....  
b. NIE
23. Czy Twoje dziecko uczęszczało do żłobka?  
a. TAK  
b. NIE
24. Czy Twoje dziecko uczęszczało do przedszkola?  
a. TAK  
b. NIE
25. Czy twoje dziecko ma rodzeństwo?  
a. TAK *podaj liczbę i rok urodzenia młodszego rodzeństwa (np. 2 – 2012, 2015)*  
.....  
*podaj liczbę i rok urodzenia starszego rodzeństwa (np. 1 – 2002)*  
.....  
b. NIE
26. Czy któryś z domowników mieszkających w domu, w którym przebywa dziecko pali papierosy?  
a. TAK  
b. NIE
- 26a. Czy w domu, w który mieszka dziecko jest wilgoć (np. wykwity na ścianach, skraplanie się pary na oknach)?  
a. TAK  
b. NIE
- 26b. Czy dziecko ma kontakt z ptactwem domowym m.in. gołębie, kanarki lub papugi?  
a. TAK  
b. NIE
27. Czy ktoś z rodziny dziecka (rodzice, rodzeństwo) choruje na choroby alergiczne (astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek)?  
a. TAK  
b. NIE
28. Czy ktoś z rodziny dziecka (rodzice, rodzeństwo) miał zdiagnozowaną malację dróg oddechowych (tracheomalacja, bronchomalacja)?  
a. TAK  
b. NIE

Proszę jeszcze raz przejrzeć ankietę i sprawdzić, czy na wszystkie pytania została udzielona odpowiedź.

Dziękuję za wypełnienie kwestionariusza.

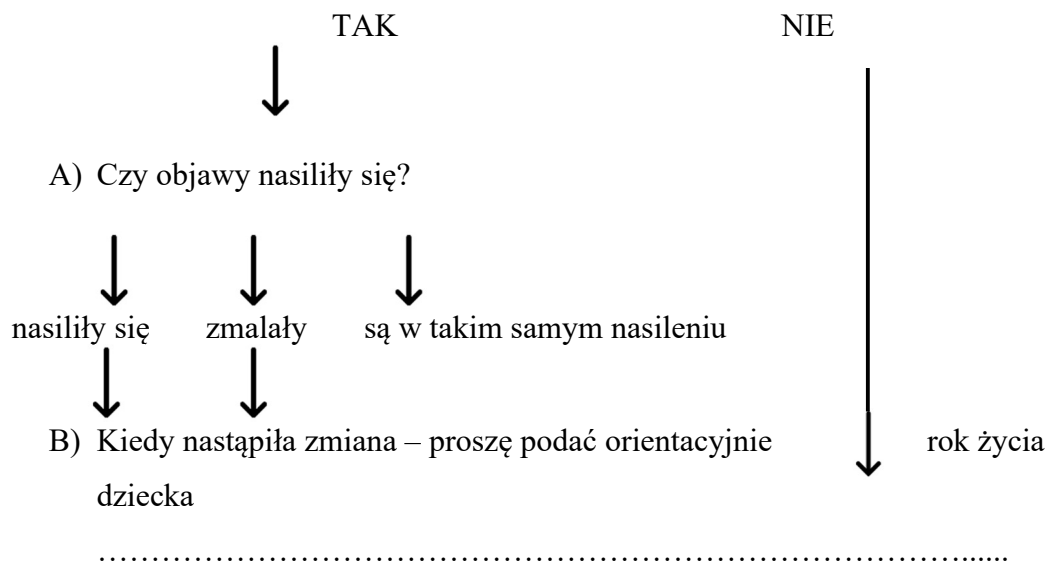
Załącznik nr 3. Ankieta telefoniczna.

**Kwestionariusz telefoniczny wersja 1 z dnia 12.06.2017r**

Nazwisko..... Imię..... data urodzenia .....

USD/IGiChP Nr dok. med. .... data ankiety .....

1. Czy Pani/Pana dziecko ma nadal problemy zdrowotne (m.in. nawracające infekcje układu oddechowego, przewlekły kaszel)?



2. Proszę podać ile infekcji układu oddechowego (zapalenia oskrzeli, zapalenia płuc) wystąpiło u dziecka w ciągu ostatnich 12 miesięcy - .....

3. Czy dziecko pozostaje w opiece specjalistycznej – pulmonologicznej lub alergologicznej? TAK / NIE

4. Czy dziecko ma prawidłową tolerancję wysiłku fizycznego? (np. męczy się szybciej niż rówieśnicy, ma świszczący oddech w czasie wysiłku fizycznego) TAK / NIE