lek. Maria Wawszczak

Czynnościowa ocena obwodowych dróg oddechowych u dzieci z astmą

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: dr hab. n. med. Joanna Peradzyńska

Promotor pomocniczy: dr n. med. Agnieszka Strzelak

Klinika Alergologii i Pneumonologii Wieku Dziecięcego

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2025 r.

Słowa kluczowe: astma, obwodowe drogi oddechowe, metoda wypłukiwania gazów, oscylometria impulsowa.

Key words: asthma, peripheral airways, inert gas washout, impulse oscillometry.

Serdeczne podziękowania składam

Pani dr hab. n. med. Joannie Peradzyńskiej,

Pani dr n.med. Agnieszce Strzelak,

Pani mgr Jadwidze Domaszewicz

za pomoc oraz opiekę merytoryczną

podczas pisania niniejszej dysertacji.

Pracę dedykuję mojej Rodzinie.

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską

Wawszczak M, Peradzyńska J. Zastosowanie metody wypłukiwania gazów w diagnostyce czynnościowej płuc u dzieci. PEDIATRIA POLSKA 2017; 92(5): 588-593. doi.org/10.1016/j.pepo.2017.03.005.

Wawszczak M, Kulus M, Peradzyńska J. Peripheral airways involvement in children with asthma exacerbation. Clin Respir J. 2022 Feb;16(2):97-104. doi: 10.1111/crj.13456.

Wawszczak M, Kulus M, Peradzyńska J. Diagnostic accuracy of peripheral lung function measurements in paediatric asthma control assessment: a pilot study. Postepy Dermatol Alergol. 2023 Dec;40(6):772-778. doi: 10.5114/ada.2023.133831.

Spis treści

Spis treści 5
Wykaz stosowanych skrótów 7
Streszczenie 10
Summary 13
1. Wstęp 16
1.1 Definicja, epidemiologia, klasyfikacja astmy 17
1.2 Budowa układu oddechowego, definicja oraz charakterystyka obwodowych dróg oddechowych 19
1.3 Patofizjologia zmian w obwodowych drogach oddechowych w astmie 20
1.4 Metody pozwalające na ocenę stanu czynnościowego obwodowych dróg oddechowych . 22
1.4.1 Spirometria 23
1.4.2 Bodypletyzmografia 24
1.4.3 Oscylometria oddechowa 24
1.4.4 Metoda wypłukiwania gazów 26
1.4.5 Ocena stężenia tlenku azotu w powietrzu wydychanym 27
1.4.6 Podsumowanie parametrów czynnościowych obwodowej strefy układu oddechowego…. 28
1.5 Znaczenie obwodowej strefy układu oddechowego w obrazie klinicznym astmy 28
1.6 Leczenie astmy 33
1.7 Zaostrzenie astmy 35
1.7.1 Definicja i czynniki wyzwalające 35
2. Założenia i cele pracy 36
3. Metodologia 36
4. Publikacje 40
4.1 Wawszczak M, Peradzyńska J. Zastosowanie metody wypłukiwania gazów w diagnostyce czynnościowej płuc u dzieci. Pediatria Polska. 40
4.2 Wawszczak M, Kulus M, Peradzyńska J. Peripheral airways involvement in children with asthma exacerbation. Clinical Respiratory Journal 40
4.3 Wawszczak M, Kulus M, Peradzyńska J. Diagnostic accuracy of peripheral lung function measurements in paediatric asthma control assessment: a pilot study. Postępy Dermatologii I Alergologii. 40

5. Podsumowanie i wnioski 62
Zgoda komisji bioetycznej 69
Oświadczenia współautorów publikacji 74
Piśmiennictwo: 80

Wykaz stosowanych skrótów

ACT	*asthma control test*, test kontroli astmy
ATS	*American Thoracic Society*, Amerykańskie Towarzystwo Klatki Piersiowej
AX	*area of reactance,* pole powierzchni pomiędzy reaktancją 5Hz a częstotliwością rezonansową
c-ACT	*childhood asthma control test,* test kontroli astmy u dzieci
CDC	*Center for Disease Control and Prevention,* Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom
CFC	*chlorofluorocarbon*, chlorofluorokarbon
DPI	*dry-powder inhaler,* inhalator suchego proszku
ERS	*European Respiratory Society,* Europejskie Towarzystwo Chorób Płuc
FEF25	*forced expiratory flow at 25% of FVC,* natężony przepływ wydechowy mierzony na poziomie 75% natężonej pojemności życiowej
FEF50	*forced expiratory flow at 50% of FVC,* natężony przepływ wydechowy mierzony na poziomie 50% natężonej pojemności życiowej
FEF75	*forced expiratory flow at 75% of FVC,* natężony przepływ wydechowy mierzony na poziomie 25% natężonej pojemności życiowej
FEF25-75	*forced expiratory flow between 25%-75% FVC,* natężony przepływ wydechowy mierzony pomiędzy 25% a 75% natężonej pojemności życiowej
FeNO50	*fraction exhaled nitric oxide at 50mL/s,* stężenie tlenku azotu w powietrzu wydychanym
FeNOalv	*alveolar fraction of exhaled nitric oxide,* frakcja pęcherzykowa stężenia tlenku azotu w powietrzu wydychanym

FEV1	*forced expiratory volume in one second,* natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
FEV1/FVC	*ratio of forced expiratory volume in 1 second to forced vital capacity,* stosunek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej do natężonej pojemności życiowej
FRC	*functional residual capacity,* czynnościowa pojemność zalegająca
Fres	*resonant frequency,* częstotliwość rezonansowa
FVC	*forced vital capacity,* natężona pojemność życiowa
GINA	*Global Initiative for Asthma*, Światowa Inicjatywa na Rzecz Zwalczania Astmy
IgE	*immunoglobulina E*, immunoglobulina E
IGW	*inert gas washout,* metoda wypłukiwania gazów
HFA	*hydrofluoroalkane*, hydrofluoroalkan
IOS	*impulse oscillometry,* oscylometria impulsowa
LABA	*long-acting beta2-agonist,* długodziałający beta2-mimetyk
LAMA	*long-acting muscarine antagonist,* długodziałający lek przeciwcholinergiczny
LCI	*lung clearance index,* wskaźnik klirensu płuc
LTRA	*leukotriene receptor antagonist,* antagonista receptora leukotrienowego
MBW	*multiple-breath inert gas washout,* metoda wypłukiwania gazów w trakcie wielu oddechów
MMAD	*mass median aerodynamic diameter,* mediana średnicy aerodynamicznej cząsteczki
Mcm	mikrometr
MMP	*metalloproteinase*, metaloproteinaza

N2MBW	*nitrogen multi-breath washout test,* test wypłukiwania azotu w trakcie wielu oddechów
PEF	*peak expiratory flow,* szczytowy przepływ wydechowy
pMDI	*pressurized metered- dose inhaler,* inhalator ciśnieniowy z dozownikiem
R5	*resistance at 5Hz,* opór przy 5Hz
R20	*resistance at 20Hz,* opór przy 20Hz
R5-R20	*frequency dependence of resistance,* różnica oporu dróg oddechowych przy częstotliwości 5Hz i 20Hz
RV	*residual volume,* objętość zalegająca
RV/TLC	*ratio of residual volume to total lung capacity,* stosunek objętości zalegającej do całkowitej pojemności płuc
SABA	*short-acting beta2-agonist,* krótkodziałający beta2-mimetyk
Sacin	*index of acinar ventilation inhomogeneity,* wskaźnik dystrybucji wentylacji w strefie pęcherzykowej
SBW	s*ingle breath washout,* test wypłukiwania gazów w trakcie pojedynczego oddechu
Scond	*index of conductive ventilation inhomogeneity,* wskaźnik dystrybucji wentylacji w strefie przewodzącej
sReff	s*pecific airway resistance,* opór specyficzny dróg oddechowych
SVC	s*low vital vapacity,* pojemność życiowa mierzona przy powolnym wydechu
TLC	*total lung capacity,* całkowita pojemność płuc
VC	*vital capacity,* pojemność życiowa
wGKS	glikokortykosteroid wziewny
WHO	*World Health Organization,* Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

Astma jest schorzeniem układu oddechowego, charakteryzującym się obecnością przewlekłego stanu zapalnego obejmującego całe drzewo oskrzelowe, w tym oskrzela centralne i obwodowe, oraz strefę pęcherzykową. Opublikowane w ciągu ostatnich lat badania naukowe wskazują na istotną rolę występowania zmian w obwodowej strefie układu oddechowego, określanych jako „choroba drobnych dróg oddechowych", w obrazie klinicznym astmy. Brakuje jednak danych dotyczących oceny stanu czynnościowego obwodowych dróg oddechowych, w tym dystrybucji wentylacji, u dzieci z astmą niekontrolowaną oraz jej zaostrzeniem. Tymczasem, ocena funkcji obwodowych dróg oddechowych u pacjentów ze znacznym nasileniem objawów astmy może dostarczyć cennych informacji na temat ich patofizjologii i znaczenia w kontroli choroby. Lepsze zrozumienie roli obwodowej strefy układu oddechowego w obrazie klinicznym astmy pozwala na bardziej precyzyjne dostosowanie terapii wziewnej, szczególnie poprzez zastosowanie aerozoli drobnocząsteczkowych, które skuteczniej docierają do drobnych oskrzeli. Ukierunkowanie leczenia na zmiany w tej lokalizacji może poprawić skuteczność terapii, zmniejszyć nasilenie objawów i ograniczyć ryzyko zaostrzeń choroby.

Pomimo rosnącej świadomości znaczenia obwodowych dróg oddechowych w patogenezie oraz obrazie klinicznym astmy, ich czynnościowa ocena wciąż nie stanowi standardowego elementu diagnostyki pacjentów. Brak jest również konsensusu dotyczącego wyboru najbardziej odpowiedniej metody do oceny ich funkcji u dzieci z astmą.

Celem rozprawy było zbadanie obecności i nasilenia zmian w obwodowych drogach oddechowych u dzieci z astmą kontrolowaną, niekontrolowaną oraz zaostrzeniem astmy przy zastosowaniu różnych metod czynnościowych układu oddechowego, w tym bodypletyzmografii, oscylometrii impulsowej, metody wypłukiwania gazów w trakcie wielu oddechów, a także ocena przydatności parametrów obwodowych dróg oddechowych w monitorowaniu kontroli choroby.

W pierwszym badaniu, opartym na analizie literatury, wykazano, że ocena dystrybucji wentylacji metodą wypłukiwania gazów w trakcie wielu oddechów stanowi cenne narzędzie w diagnostyce i monitorowaniu pacjentów pediatrycznych z astmą. Dzięki wysokiej czułości, jest ona szczególnie przydatna w ocenie pacjentów na wczesnym etapie choroby. Za pomocą tej

metody stwierdzono, że u dzieci z astmą występują zaburzenia dystrybucji wentylacji w obwodowych drogach oddechowych, wynikające z nadreaktywności oskrzeli oraz ich remodelingu. Zaburzenia dystrybucji wentylacji płuc w strefie pęcherzykowej są rzadziej stwierdzane u pacjentów pediatrycznych z astmą. Tymczasem, w badaniach u dorosłych z astmą wykazano ich związek z ciężkością przebiegu choroby oraz jej kontrolą. Wskazuje to na istotne znaczenie również strefy pęcherzykowej w obrazie klinicznym astmy.

Kolejne badanie obejmowało ocenę funkcji obwodowych dróg oddechowych u dzieci z astmą stabilną oraz z zaostrzeniem astmy za pomocą różnych technik badań czynnościowych, w tym bodypletyzmografii, oscylometrii impulsowej, metody wypłukiwania gazów w trakcie wielu oddechów. Wykazano, że u dzieci z astmą stabilną występują istotne zaburzenia wentylacji w obwodowych oskrzelach, a nasilenie zmian koreluje ze stopniem ciężkości choroby. U pacjentów z zaostrzeniem astmy wykazano występowanie zarówno dysfunkcji obwodowych oskrzeli, jak i zaburzenia wentylacji w obrębie strefy pęcherzykowej. Wyniki sugerują, że aktywny proces zapalny obejmujący całe drogi oddechowe, w tym strefę pęcherzykową odgrywa istotną rolę w zaostrzeniu astmy.

W trzecim badaniu analizowano funkcję obwodowych dróg oddechowych u dzieci z astmą niekontrolowaną oraz przydatność poszczególnych parametrów czynnościowych obwodowych dróg oddechowych uzyskanych za pomocą bodypletyzmografii, oscylometrii impulsowej, metody wypłukiwania gazów w trakcie wielu oddechów w monitorowaniu kontroli astmy u dzieci. U dzieci z astmą niekontrolowaną wykazano większe nasilenie zaburzeń czynnościowych obwodowych dróg oddechowych niż u dzieci z dobrze kontrolowaną chorobą. Największą czułość w identyfikacji pacjentów z astmą niekontrolowaną wykazano dla parametru metody wypłukiwania gazów w trakcie wielu oddechów przedstawiającego zaburzenie dystrybucji wentylacji w strefie pęcherzykowej, natomiast najbardziej swoistymi wskaźnikami była częstotliwość rezonansowa mierzona za pomocą oscylometrii impulsowej oraz wskaźnik klirensu płuc oceniony za pomocą metody wpłukiwania gazów w trakcie wielu oddechów. Wnioskowano, że u dzieci z astmą obecność zaburzeń dystrybucji wentylacji w strefie pęcherzykowej będzie sugerować brak kontroli objawów, natomiast uzyskanie prawidłowej wartości częstotliwości rezonansowej oraz wskaźnika klirensu płuc będzie wskazywać na stabilny przebieg choroby.

Podsumowując, wyniki pracy dostarczają dowodów na znaczenie obwodowej strefy układu oddechowego w obrazie klinicznym astmy u dzieci. Nasilenie zaburzeń czynnościowych w tej lokalizacji koreluje ze stopniem ciężkości choroby oraz jej kontrolą. Wykazano, że w zaostrzeniu astmy są obecne zaburzenia dystrybucji wentylacji nie tylko w strefie przewodzącej, ale również w strefie pęcherzykowej. Określono także parametry obwodowych dróg oddechowych najbardziej przydatne w identyfikacji astmy niekontrolowanej u dzieci. Zastosowanie różnych metod czynnościowych układu oddechowego umożliwiło zarówno kompleksową ocenę jego stanu, jak i porównanie poszczególnych metod pod kątem ich przydatności w ocenie klinicznej astmy u dzieci. Wyniki pracy mogą stanowić podstawę do optymalizacji strategii diagnostycznych i terapeutycznych w astmie dziecięcej.

Summary

Asthma is a respiratory disease characterized by chronic inflammation affecting the entire bronchial tree, including both central and peripheral airways, as well as the lung parenchyma. Several studies published in recent years have highlighted the role of changes in the peripheral airways, commonly referred to as "small airway disease," in the clinical manifestation of asthma. However, there is a lack of evidence regarding the functional status of peripheral airways, including ventilation heterogeneity, in children with uncontrolled asthma and its exacerbations. Assessment of peripheral airway function in severe forms of asthma can provide valuable insights into their pathophysiology and significance in disease control. A better understanding of the role of small airways in the clinical presentation of asthma allows for more precise adjustment of inhalation therapy, particularly through the use of fine-particle aerosols that more effectively reach the peripheral airways. Targeting treatment to this location may improve therapy effectiveness, reduce symptom severity, and limit the risk of disease exacerbations.

Despite the recognized significance of peripheral airways in the pathogenesis and clinical presentation of asthma, their functional assessment is often overlooked in routine diagnostic workups. Moreover, there is no consensus on the most appropriate functional technique for evaluating the status of peripheral airways in children with asthma.

The objective of this dissertation was to assess the presence and severity of peripheral airways dysfunction in children with controlled and uncontrolled asthma, as well as during exacerbations, using various pulmonary function tests. These included body plethysmography, impulse oscillometry and multiple-breath inert gas washout. Additionally, the study aimed to evaluate the utility of peripheral airways parameters in monitoring disease control.

A review of existing literature demonstrated that the inert gas washout is a valuable tool for assessing respiratory function in pediatric asthma patients. Due to its high sensitivity, multiple-breath inert gas washout is particularly useful for monitoring patients at early stages of the disease. In pediatric asthma patients, the presence of conductive ventilation heterogeneity was identified, which appears to be associated with both bronchial hyperresponsiveness and peripheral airways remodeling. Ventilation heterogeneity in the

acinar zone is less common in children with asthma. However, study in adults with asthma provide evidence of its relationship to asthma severity and control. This indicates the important role of the acinar zone in clinical presentation of asthma.

The second study focused on evaluating the functional status of peripheral airways in children with stable asthma and during exacerbations using body plethysmography, impulse oscillometry, and multiple-breath inert gas washout. The findings revealed significant dysfunction of the peripheral bronchi in children with stable asthma, which correlated with disease severity. Children experiencing asthma exacerbations exhibited ventilation heterogeneity of both the peripheral bronchi and the acinar zone. The study concluded that active inflammation affecting the entire peripheral airways, including both conductive and acinar regions, plays a significant role in asthma exacerbations.

The third study aimed to assess the function of the peripheral airways in children with uncontrolled asthma and utility of specific functional parameters in monitoring asthma control in children using body plethysmography, impulse oscillometry, and multiple-breath inert gas washout. The results of the study showed that children with unstable asthma had more pronounced dysfunction of the peripheral airways than children with stable asthma. The results indicated that the most sensitive marker for identifying uncontrolled asthma was acinar ventilation heterogeneity, as assessed by multiple-breath inert gas washout. In contrast, the most specific parameters were the resonant frequency measured by oscillometry and the lung clearance index measured by multiple-breath inert gas washout. Consequently, it was concluded that in children with asthma, the presence of acinar ventilation inhomogeneity suggests poor symptom control, whereas normal resonance frequency and lung clearance index values indicate stable disease.

This study confirmed the significance of peripheral airway dysfunction in the clinical manifestation of asthma in children. Functional disturbances in this region of the lung correlate with disease severity and control. During exacerbations, the presence of conductive ventilation heterogeneity and abnormal ventilation distribution in the alveolar zone was evident. Among the evaluated functional measures, the most useful parameters for identifying patients with uncontrolled asthma were determined. The use of various pulmonary function techniques enabled a comprehensive assessment of the respiratory system and facilitated a comparison of these methods in terms of their clinical utility in pediatric asthma evaluation.

These findings provide a foundation for optimizing diagnostic and therapeutic strategies for pediatric asthma, potentially improving disease management and patient outcomes.

1. Wstęp

Osiągnięcie i utrzymanie kontroli choroby stanowi nadrzędny cel strategii terapeutycznej w astmie. [1] W ostatnich latach dokonano znaczącego postępu w zakresie technik inhalacyjnych oraz terapii biologicznej, co istotnie poprawiło skuteczność leczenia tej choroby. Jednak suboptymalna kontrola objawów astmy, pomimo prawidłowego stosowania leków oraz eliminacji czynników pogarszających przebieg choroby, nadal stanowi istotne wyzwanie kliniczne zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Jedną z potencjalnych przyczyn tego zjawiska jest zajęcie procesem zapalnym obwodowych dróg oddechowych, a także ograniczona depozycja standardowych leków inhalacyjnych w tej strefie układu oddechowego. [2,3]

Szereg badań naukowych wskazuje, że występowanie oraz nasilenie zmian w obwodowej strefie układu oddechowego ma istotny wpływ na ciężkość przebiegu astmy, w tym stopień jej kontroli oraz ryzyko zaostrzenia. [4] W badaniu ATLANTIS wykazano, że najbardziej nasilone zmiany w obwodowej strefie układu oddechowego występują u dorosłych pacjentów z astmą ciężką i niekontrolowaną. W tej grupie pacjentów stwierdzono występowanie zaburzeń czynnościowych nie tylko w obwodowych oskrzelach, ale również w strefie pęcherzykowej. [5] Dostępne dane naukowe wskazują na obecność procesu zapalnego w obwodowej strefie układu oddechowego także u dzieci z astmą. [2,6] Brakuje jednak danych dotyczących oceny funkcji tej strefy układu oddechowego, w tym występujących zaburzeń dystrybucji wentylacji, u pacjentów z astmą niekontrolowaną oraz zaostrzeniem astmy. Funkcjonalna ocena obwodowej strefy układu oddechowego u pacjentów ze znacznym nasileniem objawów astmy może umożliwić lepsze zrozumienie występujących zmian patologicznych w tej lokalizacji.

Pomimo istnienia dowodów na zajęcie obwodowych dróg oddechowych w przebiegu klinicznym astmy, ich ocena czynnościowa nadal nie stanowi standardowego elementu postępowania diagnostycznego. [7,8,9] Postuluje się jednak, że wyodrębnienie fenotypu astmy z zajęciem obwodowej strefy układu oddechowego oraz wdrożenie spersonalizowanego leczenia w tej grupie chorych może prowadzić do uzyskania pełnej kontroli objawów oraz zmniejszenia ryzyka zaostrzeń. [10] W związku z tym kluczowym pozostaje pytanie, która z metod oceny funkcji obwodowych dróg oddechowych jest najbardziej odpowiednia w diagnostyce i monitorowaniu dzieci z astmą. Odpowiedź na to pytanie mogą przynieść badania

porównujące różne techniki czynnościowe obwodowych dróg oddechowych w ocenie klinicznej pacjentów pediatrycznych.

1.1 Definicja, epidemiologia, klasyfikacja astmy

Astma jest heterogenną, przewlekłą chorobą zapalną, charakteryzującą się występowaniem nadreaktywności oskrzeli, czyli skurczu oskrzeli w odpowiedzi na działanie bodźców, które nie wywołują takiej reakcji u osób zdrowych. [1]

Astma jest chorobą o istotnym znaczeniu społecznym. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) szacuje się, że na astmę na całym świecie choruje około 220-300 mln osób, a jej częstość stale wzrasta. [11,12] W Polsce na astmę choruje od 4% do 10,6% dorosłych oraz od 4,4% do 11% dzieci w wieku 6-7 lat i od 6,2% do 11% dzieci w wieku 13-14 lat. [13] Astma jest najczęstszą przewlekłą chorobą układu oddechowego u dzieci, a jej pierwsze objawy zwykle występują przed ukończeniem 5 roku życia.

Typowe objawy astmy obejmują świszczący oddech, duszność, uczucie ucisku w klatce piersiowej i kaszel, którym towarzyszy upośledzenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe w trakcie wydechu. Objawy występują ze zmienną częstością i nasileniem, ustępują samoistnie lub pod wpływem zastosowanego leczenia.

Astma jest chorobą niejednorodną, o różnych fenotypach, które są zdeterminowane obrazem klinicznym wynikającym z interakcji genotypu i czynników środowiskowych. Poniżej przedstawiono najczęstsze fenotypy astmy według wytycznych Światowej Inicjatywy na Rzecz Zwalczania Astmy (*Global Initiative for Asthma*, GINA).

1. **Astma alergiczna,** która najczęściej rozpoczyna się w dzieciństwie i współwystępuje z innymi chorobami atopowymi, takimi jak atopowe zapalenie skóry, alergiczne zapalenie spojówek i alergiczny nieżyt nosa. Często występuje w rodzinach obciążonych chorobami alergicznymi. Diagnostyka alergologiczna ujawnia uczulenie na alergeny wziewne, a u pacjentów z tym fenotypem stwierdza się cechy eozynofilowego zapalenia dróg oddechowych oraz dobrą odpowiedź na wziewne glikokortykosteroidy (wGKS).

2. **Astma niealergiczna**, która występuje częściej u dorosłych i charakteryzuje się podwyższoną liczbą eozynofilów lub neutrofilów w plwocinie bądź niewielką liczbą komórek zapalnych. Diagnostyka alergologiczna jest zwykle ujemna, a odpowiedź na wGKS jest zazwyczaj gorsza niż w astmie alergicznej.
3. **Astma rozpoczynająca się w wieku dorosłym**. Pacjenci zwykle mają ujemny wywiad atopowy i często wymagają stosowania wysokich dawek wGKS w celu uzyskania pełnej kontroli objawów.
4. **Astma z utrwaloną obturacją oskrzeli,** która dotyczy głównie pacjentów z długo trwającą chorobą. Remodeling dróg oddechowych prowadzi do częściowej lub nieodwracalnej obturacji oskrzeli.
5. **Astma u osób otyłych**, w której objawy utrzymują się pomimo niewielkiego nasilenia eozynofilowego zapalenia.

Ze względu na specyfikę przebiegu choroby w różnych grupach wiekowych oraz różnice w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym, wyróżnia się:

- astmę wczesnodziecięcą (u dzieci ≤ 5 lat),
- astmę u dzieci w wieku 6 -11lat,
- astmę u dzieci ≥12 lat i dorosłych.

Konieczność wyodrębnienia poszczególnych fenotypów astmy wynika z dążenia do poprawy skuteczności jej leczenia, m.in. poprzez spersonalizowaną terapię. [1] Poważnym problemem społecznym pozostaje astma ciężka i niekontrolowana. Częstość występowania astmy ciężkiej u dorosłych wynosi około 3,7%, a aż 33% chorych ma astmę niekontrolowaną. [1] Z danych Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom (*Center for Disease Control and Prevention,* CDC) wynika, że nawet 44% dzieci cierpi na astmę niekontrolowaną. [14] W badaniu przeprowadzonym w Szwecji stwierdzono brak kontroli astmy u 32% dzieci w wieku 8-16 lat oraz u 38% młodych dorosłych w wieku do 24 lat. [15] Tak wysoki odsetek pacjentów z astmą niekontrolowaną budzi niepokój, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zaostrzeń oraz postępujących zmian strukturalnych w obrębie układu oddechowego.

Mimo udowodnionego znaczenia obwodowych dróg oddechowych w przebiegu klinicznym astmy, żaden z wyróżnianych fenotypów nie uwzględnia w swojej definicji zmian w tej lokalizacji. Tymczasem postęp dokonany w ostatnich latach, obejmujący wprowadzenie

preparatów inhalacyjnych drobnocząsteczkowych o wysokiej depozycji w drobnych oskrzelach oraz rozwój terapii biologicznej modulującej mechanizmy immunologiczne, stwarza nowe możliwości skutecznego leczenia astmy przebiegającej z zajęciem obwodowych dróg oddechowych.

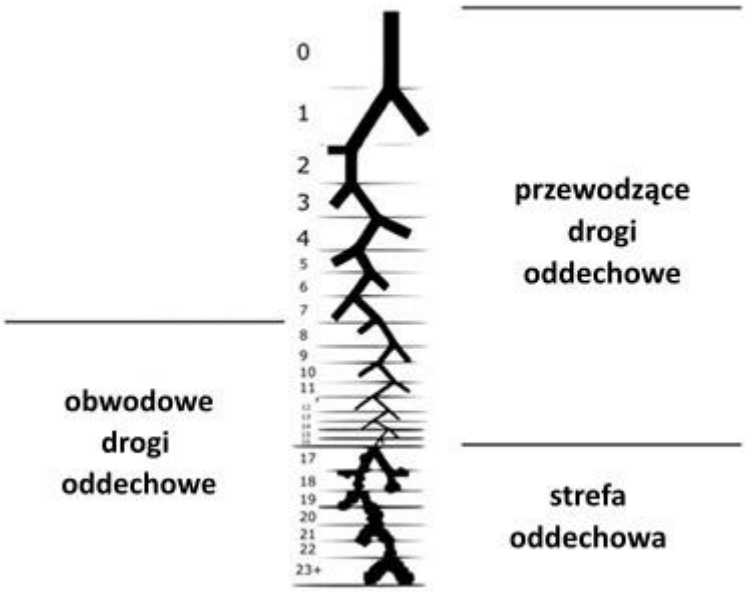
1.2 Budowa układu oddechowego, definicja oraz charakterystyka obwodowych dróg oddechowych

Anatomicznie układ oddechowy dzieli się na górne drogi oddechowe, obejmujące nos, zatoki przynosowe, gardło, krtań oraz dolne drogi oddechowe składające się z tchawicy, oskrzeli, oskrzelików i pęcherzyków płucnych. Funkcjonalnie układ oddechowy można podzielić na strefę przewodzącą oraz strefę oddechową, odpowiadającą za wymianę gazową. Drogi oddechowe są podzielone dychotomicznie na 23 generacje. Strefa przewodząca obejmuje drogi oddechowe od pierwszej do szesnastej generacji. Odpowiadają one za dostarczanie powietrza do dalszej części układu oddechowego (strefy oddechowej). Przepływ powietrza w tej strefie jest relatywnie szybki i ma charakter turbulentny, odbywa się głównie za pomocą konwekcji. Strefa oddechowa zawiera drogi oddechowe od siedemnastej do dwudziestej trzeciej generacji oraz pęcherzyki płucne. Przepływ powietrza jest tam wolniejszy i ma charakter laminarny. Najmniejszą jednostką strukturalną układu oddechowego jest gronko, składające się z trzech rzędów oskrzelików oddechowych i 4-5 rozgałęzień przewodów pęcherzykowych, które doprowadzają powietrze do woreczków z 10-16 pęcherzykami płucnymi. U osób dorosłych ponad 20 000 gronek tworzy ok. 100 m^2 powierzchni wymiany gazowej. W tym obszarze dominuje transport gazów na drodze dyfuzji. Złożona struktura płuc zapewnia efektywne mieszanie się gazów i prawidłową dystrybucję wentylacji. [16,17]

Obwodowe (drobne) drogi oddechowe definiuje się jako oskrzela poniżej siódmej generacji, których średnica nie przekracza 2 mm u osoby dorosłej. Brak rusztowania chrzęstnego powoduje ich podatność na zapadanie się podczas wydechu. W warunkach fizjologicznych opór obwodowych dróg oddechowych jest niski stanowiąc zaledwie około 10% całkowitego oporu dróg oddechowych. [18] Powierzchnia przekroju obwodowych dróg

oddechowych jest znacznie większa niż oskrzeli centralnych i stanowi ponad 98% całkowitej powierzchni przekroju płuc.

Na rycinie 1 przedstawiono schematycznie budowę układu oddechowego.



Rycina 1. Budowa układu oddechowego.

1.3 Patofizjologia zmian w obwodowych drogach oddechowych w astmie

Historycznie astmę uznawano za chorobę centralnych dróg oddechowych, jednak badania histopatologiczne tkanki płucnej pobranej pośmiertnie oraz podczas biopsji przezoskrzelowych *in vivo* potwierdzają, że w patogenezie choroby uczestniczą nie tylko centralne, ale również obwodowe oskrzela oraz miąższ płucny. [19] W obwodowych drogach oddechowych występują te same procesy patologiczne co w oskrzelach centralnych: cechy aktywnego zapalenia oraz remodeling.

Zmiany w obwodowej strefie układu oddechowego obejmują naciek zapalny ścian obwodowych oskrzeli, pęcherzyków płucnych oraz przestrzeni okołonaczyniowych, pogrubienie mięśni gładkich oskrzeli, obrzęk błony śluzowej oskrzeli, zaleganie gęstej

wydzieliny oraz komórek zapalnych w ich świetle, hiperplazję komórek gruczołowych nabłonka, przebudowę ściany obwodowych oskrzeli oraz tkanki płucnej. [6, 20, 21, 22]

W proces zapalny zaangażowanych jest wiele komórek, wśród nich dominują limfocyty T, eozynofile oraz komórki tuczne. Badania nad dystrybucją komórek zapalnych w obrębie całego drzewa oskrzelowego potwierdzają, że obwodowe drogi oddechowe i miąższ płucny są istotnym miejscem toczącego się stanu zapalnego. [23,24,25,26] W obwodowych oskrzelach stwierdzono obecność eozynofilów, limfocytów T oraz komórek tucznych, lokalizujących się głównie w warstwie zewnętrznej oskrzeli, między komórkami mięśni gładkich a pęcherzykami płucnymi, co ma istotne znaczenie w patogenezie obturacji dróg oddechowych. Naciek zapalny w tym miejscu prowadzi do zaburzenia przylegania pęcherzyków płucnych do ściany oskrzeli, co skutkuje przedwczesnym zamknięciem obwodowych dróg oddechowych podczas wydechu i powstaniem zjawiska „pułapki powietrznej". [27,28] W oskrzelach centralnych naciek zapalny koncentruje się w warstwie wewnętrznej, co powoduje jej pogrubienie, zmniejszenie światła oskrzeli i upośledzenie przepływu powietrza. [26]

Utrzymywanie się przewlekłego zapalenia prowadzi do remodelingu dróg oddechowych. Występowanie trwałych strukturalnych zmian w obrębie obwodowej strefy układu oddechowego u pacjentów z astmą potwierdzono w badaniach patomorfologicznych. Oprócz przebudowy obwodowych oskrzeli stwierdzono także zaburzenie przylegania pęcherzyków płucnych do oskrzelików oraz naruszenie integralności strefy pęcherzykowej. Stwierdzono także zwiększoną depozycję fibronektyny, kolagenu typu I i II oraz wzmożoną ekspresję metaloproteinaz (MMP-1, 2, 9) w ścianie zewnętrznej obwodowych oskrzeli. [3]

Mechanizmy upośledzenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe

Upośledzenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe w trakcie obturacji oskrzeli jest wynikiem:

- skurczu mięśni gładkich,
- obrzęku błony śluzowej,
- nadmiernego gromadzenia się gęstego śluzu w oskrzelach.

Kluczowym zjawiskiem w patogenezie obturacji dróg oddechowych jest istotna zależność całkowitego oporu dróg oddechowego od oporu obwodowych oskrzeli, w przypadku

ich obturacji. Fizjologicznie, opór obwodowych dróg oddechowych jest niski i nie wpływa istotnie na całkowity opór układu oddechowego. Jednak w przypadku zwężenia światła obwodowych oskrzeli, ich opór istotnie wzrasta i powoduje wzrost oporu całkowitego dróg oddechowych. [29] Ze względu na ogromną powierzchnię przekroju obwodowych dróg oddechowych, nawet niewielkie ich zwężenie istotnie wpływa na stan czynnościowy całego układu oddechowego. Szacuje się, że u pacjentów z astmą opór obwodowych dróg oddechowych może stanowić nawet 34-51% całkowitego oporu dróg oddechowych. [30,31]

Wystąpienie obturacji dróg oddechowych wiąże się nie tylko ze wzrostem oporu całkowitego dróg oddechowych, ale także większej różnicy pomiędzy oporem wdechowym i wydechowym. [32,33] Zmiany w przekroju dróg oddechowych pomiędzy wdechem i wydechem istotnie wpływają na upowietrznienie miąższu płuc. W przypadku częściowej obturacji dróg oddechowych, zwiększenie ich przekroju podczas wdechu umożliwia napływ powietrza do płuc. Jednak podczas wydechu wzrost ciśnienia transmuralnego prowadzi do całkowitego zamknięcia dróg oddechowych, co uniemożliwia opróżnienie danego obszaru płuc. Występuje mechanizm wentylowy, którego efektem jest rozdęcie płuc. [34] W obszarach nadmiernego rozdęcia miąższu płuc dochodzi do zmniejszenia wentylacji pęcherzyków płucnych oraz utrudnienia wentylacji sąsiadujących uciśniętych gronek lub segmentów. W przypadku dalszego narastania miejscowego zwężenia dróg oddechowych, ich całkowite zamknięcie podczas wdechu uniemożliwia dopływ powietrza do pęcherzyków płucnych, co prowadzi do powstania niedodmy. [35] W tym przypadku sąsiednie obszary miąższu płuc ulegają kompensacyjnemu rozdęciu.

1.4 Metody pozwalające na ocenę stanu czynnościowego obwodowych dróg oddechowych

Obwodowe drogi oddechowe były dawniej nazywane „strefą ciszy” ze względu na trudności w ocenie ich stanu czynnościowego za pomocą spirometrii. Jak wspomniano, fizjologicznie opór obwodowych oskrzeli stanowi jedynie 10-20% oporu całkowitego dróg oddechowych, co sprawia, że nie ma on istotnego wpływu na wartość natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (*forced expiratory volume in one second*, FEV1). Sprawia to, że klasyczne spirometryczne parametry wykorzystywane w diagnostyce obturacji oskrzeli,

takie jak FEV1 oraz stosunek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej do natężonej pojemności życiowej (*ratio of forced expiratory volume in 1 second to forced vital capacity,* FEV1/FVC) nie są przydatne w ocenie stanu czynnościowego obwodowych dróg oddechowych. Ocena funkcji tej strefy układu oddechowego wymaga zastosowania technik, uwzględniających patofizjologiczne mechanizmy ich obturacji, takie jak:

- przedwczesne zamknięcie obwodowych oskrzeli podczas wydechu, prowadzące do powstania zjawiska „pułapki powietrznej" i nadmiernego rozdęcia płuc,
- znaczny wpływ oporu obwodowych oskrzeli na całkowity opór dróg oddechowych w przypadku zmniejszenia ich przekroju,
- zmniejszenie elastyczności płuc, wynikające z nacieku zapalnego oraz remodelingu obwodowej strefy układu oddechowego,
- zaburzenia dystrybucji wentylacji płuc, przejawiającej się występowaniem obszarów o różnym stopniu upowietrznienia.

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis metod wykorzystywanych do oceny stanu czynnościowego obwodowych dróg oddechowych.

1.4.1 Spirometria

Jak wspomniano powyżej, klasyczne parametry mierzone w badaniu spirometrycznym, tzn. FEV1 i FEV1/FVC nie są przydatne w ocenie obwodowej strefy układu oddechowego. Do parametrów spirometrycznych odzwierciedlających stan obwodowych dróg oddechowych należą [36]:

- **natężony przepływ wydechowy mierzony pomiędzy 25% a 75% natężonej pojemności życiowej** (*forced expiratory flow at 25%-75% of forced vital capacity,* FEF25-75),
- **natężony przepływ wydechowy mierzony na poziomie 50% natężonej pojemności życiowej** (*forced expiratory flow at 50% of forced vital capacity*, FEF50),

- **natężony przepływ wydechowy mierzony na poziomie 25% natężonej pojemności życiowej** (*forced expiratory flow at 25% of forced vital capacity*, FEF75).

Ze względu na dużą zależność tych parametrów od techniki wykonania badania, w tym uzyskanej wartości FVC, ich zastosowanie w ocenie czynnościowej obwodowych dróg oddechowych u dzieci budzi kontrowersje i często nie jest uznawane przez ekspertów. [37]

Parametrem pośrednio wskazującym na obturację obwodowych dróg oddechowych jest obniżona wartość **FVC** oraz **różnica pomiędzy pojemnością życiową mierzoną przy powolnym wydechu oraz natężoną pojemnością życiową** (*difference between slow vital capacity and forced vital capacity*, **SVC-FVC**). Obniżenie wartości **FVC** oraz podwyższenie wartości **SVC-FVC** mogą wskazywać na obecność pułapki powietrznej u pacjenta.

1.4.2 Bodypletyzmografia

Bodypletyzmografia jest nieinwazyjnym badaniem, w którym mierzy się całkowity opór dróg oddechowych oraz czynnościową pojemność zalegającą (*functional residual capacity*, FRC). [38] W połączeniu z badaniem spirometrycznym pozwala to na ocenę parametrów objętościowych, takich jak:

- **objętość zalegająca** (*residual volume*, RV),
- **całkowita pojemność płuc** (*total lung capacity*, TLC),
- **stosunek objętości zalegającej do całkowitej pojemności płuc** (*ratio of residual volume to total lung capacity,* RV/TLC).

W badaniu bodypletyzmograficznym pułapka powietrzna manifestuje się zwiększonym stosunkiem RV/TLC. [38]

1.4.3 Oscylometria oddechowa

Oscylometria oddechowa jest metodą pozwalającą na czynnościową ocenę układu oddechowego podczas spokojnego oddychania. [39] W badaniu wykorzystuje się fale dźwiękowe o różnych częstotliwościach (w zakresie od 3Hz do 30Hz), emitowane przy ujściu dróg oddechowych. Generowane impulsy ciśnieniowe wywołują zmiany przepływu powietrza

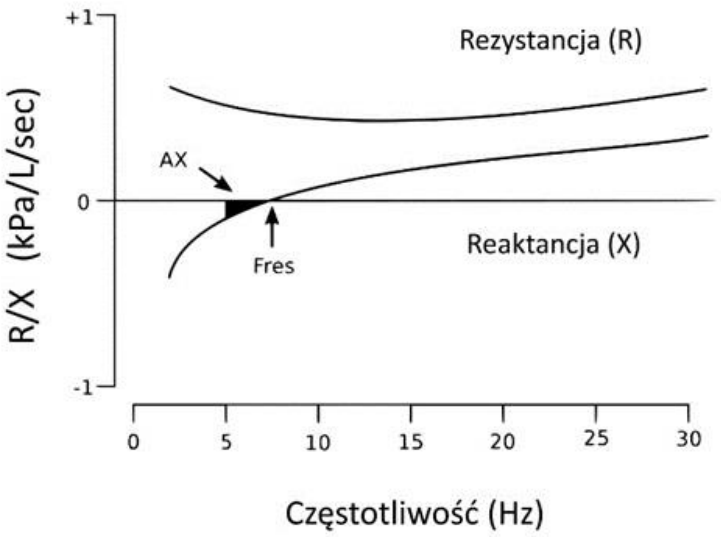
w drogach oddechowych, co umożliwia ocenę impedancji układu oddechowego, na którą składają się opór oraz reaktancja oddechowa.

Parametry mierzone przy niskich częstotliwościach (3Hz do 7Hz) oceniają stan całego układu oddechowego, podczas gdy impulsy o wyższych częstotliwościach (od 17Hz do 30Hz) głównie odzwierciedlają stan dużych oskrzeli. Tym samym, opór przy niskich częstotliwościach odpowiada oporowi całego układu oddechowego, natomiast opór przy wysokich częstotliwościach - oporowi dużych oskrzeli. Wówczas różnica oporu mierzonego przy częstotliwościach niskich i wysokich odpowiada oporowi obwodowych dróg oddechowych. W przypadku pomiaru reaktancji, w zależności od zastosowanej częstotliwości fali, na jej wartość większy wpływ będą miały własności elastyczne elementów anatomicznych lub bezwładność gazów w układzie oddechowym. Częstotliwość, przy której siły podatności i bezwładności układu oddechowego będą zrównoważone, nazywana jest częstotliwością rezonansową. Przyjmuje się, że reaktancja przy niskich częstotliwościach odzwierciedla właściwości elastyczne układu oddechowego. Pole powierzchni między osią odciętych a krzywą reaktancji w zakresie od najniższej częstotliwości do częstotliwości rezonansowej określane jest jako pole reaktancji.

Jedną z częściej wykonywanych metod oscylometrii oddechowej jest oscylometria impulsowa (*impulse oscillometry*, IOS), w której mierzone są następujące parametry:

- **opór mierzony przy 5Hz** (*resistance at 5Hz*, R5), przedstawiający opór całkowity układu oddechowego,
- **różnica oporu dróg oddechowych mierzonego przy częstotliwościach 5Hz i 20Hz** (*frequency dependence of resistance*, R5-R20), stanowiąca szacunkowy opór obwodowych dróg oddechowych,
- **częstotliwość rezonansowa** (*resonant frequency*, Fres),
- **reaktancja mierzona przy częstotliwości 5Hz** (*reactance at 5Hz*, X5), odzwierciedlająca elastyczność układu oddechowego,
- **pole powierzchni pomiędzy reaktancją przy częstotliwości 5Hz a częstotliwością rezonansową** (*area of reactance*, AX), określająca całkowitą reaktancję w zakresie fal, przy których dominują właściwości elastyczne układu oddechowego.

Poniżej schematycznie przedstawiono zależność poszczególnych parametrów IOS od częstotliwości emitowanych fal.



Rycina 2. Schematyczne przedstawienie zależności parametrów IOS od częstotliwości emitowanych fal. [40]

1.4.4 Metoda wypłukiwania gazów

Metoda wypłukiwania gazów umożliwia ocenę dystrybucji wentylacji płuc. [41] Badanie to można przeprowadzić dwoma metodami:

- **metodą pojedynczego oddechu** (*single-breath inert gas washout*, SBW) - wymaga wykonania manewrów oddechowych w zakresie pojemności życiowej,
- **metodą wielokrotnych oddechów** (*multiple-breath inert gas washout,* MBW) - pacjent swobodnie równomiernie oddycha przez układ pomiarowy aż do spadku stężenia gazu znacznikowego w powietrzu wydychanym do 2,5% stężenia początkowego.

W badaniu wykorzystuje się gazy, które są trudno rozpuszczalne we krwi i mają niskie powinowactwo do tkanek: heksafluorek siarki (SF6), hel (He) oraz azot (N_2) wchodzący w skład powietrza atmosferycznego, wypłukiwany z układu oddechowego za pomocą 100% tlenu.

Najczęściej stosowaną techniką w praktyce klinicznej jest test wypłukiwania azotu podczas wielokrotnych oddechów (*nitrogen multi-breath washout test*, N2MBW).

Podstawowe parametry oceniane podczas N2MBW:

- **czynnościowa pojemność zalegająca** (*functional residual capacity*, FRC),
- **wskaźnik klirensu płuc** (*lung clearence index*, LCI),
- **wskaźnik dystrybucji wentylacji w strefie przewodzącej** (*index of conductive ventilation inhomogeneity*, Scond),
- **wskaźnik dystrybucji wentylacji w strefie pęcherzykowej** (*index of acinar ventilation inhomogeneity*, Sacin).

Zaburzenie dystrybucji wentylacji płuc może wynikać z:

- upośledzenia drożności obwodowych dróg oddechowych,
- zaburzenia upowietrznienia pęcherzyków płucnych, wtórnego do zmian w obrębie dróg oddechowych lub strukturalnych zmian tkanki płucnej.

Transport gazu w obwodowej strefie układu oddechowego oraz efektywność jego wypłukiwania zależą od średnicy dróg przewodzących oraz dystrybucji wentylacji sąsiadujących jednostek płuc, mających wspólny punkt podziału w drogach przewodzących. Efektywność wypłukiwania gazu maleje w przypadku znacznych różnic w budowie poszczególnych jednostek płuc i/lub upośledzenia drożności obwodowych dróg przewodzących. Wówczas wzrasta transport gazu między sąsiednimi jednostkami płuc (gronami płuc), a maleje w kierunku dróg przewodzących.

1.4.5 Ocena stężenia tlenku azotu w powietrzu wydychanym

Stężenie tlenku azotu w powietrzu wydychanym (*fractional exhaled nitric oxide,* FeNO) jest nieinwazyjnym markerem eozynofilowego zapalenia układu oddechowego. [42] Wartość FeNO stanowi wypadkową stężenia tlenku azotu pochodzącego zarówno z dróg oddechowych, jak i z pęcherzyków płucnych. Zastosowanie modelu dwukompartmentowego umożliwia wyodrębnienie **frakcji pęcherzykowej FeNO** (*alveolar Fraction of exhaled Nitric*

Oxide, FeNOalv), która odzwierciedla stan najbardziej obwodowo położonej strefy układu oddechowego. Jednak jest to metoda trudno dostępna i rzadko wykorzystywana w diagnostyce obwodowych dróg oddechowych.

1.4.6 Podsumowanie parametrów czynnościowych obwodowej strefy układu oddechowego.

Dostępne techniki czynnościowe układu oddechowego umożliwiają ocenę obwodowej strefy układu oddechowego w następującym zakresie:

- **przepływu powietrza przez obwodowe oskrzela** (spirometria, bodypletyzmografia),
- **mechanicznych właściwości układu oddechowego** (IOS, bodypletyzmografia),
- **dystrybucji wentylacji płuc** (N2MBW),
- **obecności oraz nasilenia eozynofilowego procesu zapalnego** (FeNOalv) .

Parametry obwodowej strefy układu oddechowego mierzone za pomocą każdej z technik różnią się pod względem czułości i swoistości w ocenie klinicznej pacjentów z astmą. Powstaje więc pytanie, która z metod lub który z parametrów oceniających funkcję obwodowych dróg oddechowych jest najbardziej przydatny w klinicznej ocenie pacjentów pediatrycznych z astmą, szczególnie w kontekście ciężkości przebiegu choroby, stopnia jej kontroli oraz ryzyka wystąpienia zaostrzenia.

1.5 Znaczenie obwodowej strefy układu oddechowego w obrazie klinicznym astmy

Częstość występowania choroby obwodowych dróg oddechowych u dzieci z astmą oraz jej wpływ na ciężkość przebiegu choroby

Częstość zajęcia obwodowych dróg oddechowych u dzieci z astmą jest trudna do ustalenia. Szacuje, że może dotyczyć około 20-45% dzieci z astmą dobrze kontrolowaną, a nasilenie zmian może korelować z ciężkością przebiegu astmy. [43] U dzieci z astmą zaburzenia czynnościowe w obwodowej strefie układu oddechowego mogą występować już na wczesnym etapie, co wykazano nawet u dzieci w wieku przedszkolnym z nawracającymi obturacyjnymi

zapaleniami oskrzeli, a ich występowanie korelowało z późniejszym rozpoznaniem astmy. [44,45] Porównanie badań przeprowadzonych przez Macleod i wsp. (u dzieci z astmą stabilną z prawidłową wartością FEV1) oraz Gustafsson i wsp. (u dzieci z astmą umiarkowanie-ciężką ze średnią wartością FEV1=70%), wskazuje na występowanie bardziej nasilonych zaburzeń w obwodowych oskrzelach wyrażonych wyższą wartością wskaźnika LCI u pacjentów wymagających bardziej intensywnego leczenia. [46, 47] Podobnie wyniki uzyskano w badaniu Nuttall i wsp., gdzie wykazano większe zaburzenia dystrybucji wentylacji płuc u dzieci z ciężką astmą w porównaniu z łagodną i umiarkowaną postacią choroby. [7]

Wpływ obwodowej strefy układu oddechowego na nadreaktywność oskrzeli oraz kontrolę astmy

Obwodowe drogi oddechowe biorą istotny udział w procesie nadreaktywności oskrzeli u dzieci z astmą. W badaniu Keen i wsp. wykazano bardziej nasilone zaburzenia dystrybucji wentylacji w obwodowych oskrzelach u dzieci z potwierdzoną nadreaktywnością oskrzeli w teście prowokacji nieswoistej w porównaniu do dzieci z ujemnym wynikiem próby. [8] Stwierdzono także korelację pomiędzy zmianami w obwodowych drogach oddechowych (podwyższona wartość Scond) a stężeniem FeNO, wskazującą na obecność aktywnego procesu zapalnego w tej lokalizacji. Ponadto w tym samym badaniu wykazano zaburzenia czynnościowe w strefie pęcherzykowej (podwyższona wartość Sacin) u pacjentów z astmą niekontrolowaną, a ich nasilenie korelowało ze stężeniem frakcji pęcherzykowej tlenku azotu (FeNOalv).

Korelację między zmianami czynnościowymi w obwodowej strefie układu oddechowego a brakiem kontroli astmy potwierdzono w badaniu Shi i wsp., gdzie u dzieci z niekontrolowaną chorobą zaobserwowano wyższe wartości oscylometrycznych parametrów obwodowych dróg oddechowych. [9]

Choroba obwodowych dróg oddechowych jest również czynnikiem ryzyka utraty kontroli astmy i jej zaostrzenia. W kolejnym badaniu Shi i wsp. wykazali, że dzieci, które utraciły kontrolę astmy w ciągu roku od badania, miały wyższe wartości oporu obwodowych dróg oddechowych w oscylometrii. [48] Podobne wyniki przedstawiono w badaniu Schultz i wsp., gdzie wykazano wyższe wartości parametru obwodowych dróg oddechowych R5-R20 u dzieci z astmą, u których stwierdzono zaostrzenie choroby w ciągu rocznej obserwacji. [49]

Znaczenie obwodowej strefy układu oddechowego w zaostrzeniu astmy

Obwodowa strefa układu oddechowego odgrywa istotną rolę w zaburzeniach wentylacji płuc u pacjentów z zaostrzeniem astmy. U dorosłych pacjentów wykazano, że głównym czynnikiem determinującym upośledzenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe w zaostrzeniu astmy jest zaburzenie dystrybucji wentylacji w najdalej położonej strefie pęcherzykowej. [5] Dostępne są jedynie nieliczne badania wskazujące na zajęcie obwodowych oskrzeli w zaostrzeniu astmy u dzieci. [50] W badaniu Batmaz i wsp. u dzieci z zaostrzeniem astmy stwierdzono w IOS zwiększony opór dróg oddechowych przy 5Hz oraz obniżenie reaktancji przy 5Hz. Ponadto, Malmström i wsp. w badaniu histopatologicznym tkanki płucnej pobranej pośmiertnie od dzieci, które zmarły z powodu zaostrzenia astmy, wykazali zaczopowanie gęstym śluzem obwodowych oskrzeli oraz obecność w ich obrębie nasilonego nacieku zapalnego złożonego głównie z eozynofilów. [6] Brakuje jednak badań oceniających stan czynnościowy obwodowych dróg oddechowych, w tym dystrybucji wentylacji, podczas zaostrzenia astmy u pacjentów pediatrycznych.

Astma ciężka a stan obwodowych dróg oddechowych

Szczególnie istotne jest zajęcie obwodowych dróg oddechowych u pacjentów z astmą ciężką niekontrolowaną. Niska depozycja standardowych preparatów inhalacyjnych w tej strefie układu oddechowego, wynikająca z małej średnicy oskrzeli, może prowadzić do utrzymywania się objawów choroby pomimo intensywnego leczenia. W tej grupie pacjentów szczególnie ważne jest spersonalizowane podejście terapeutyczne, uwzględniające m.in. preparaty inhalacyjne skutecznie działające w obwodowej strefie układu oddechowego. W badaniu Postma i wsp. wykazano, że najbardziej nasilone zmiany w obwodowej strefie układu oddechowego, objawiające się obecnością pułapki powietrznej oraz zaburzeniem dystrybucji wentylacji w strefie pęcherzykowej, występowały u pacjentów z astmą ciężką i niekontrolowaną. [4]

Istotne znaczenie obwodowych dróg oddechowych w astmie ciężkiej opornej na leczenie u dzieci potwierdza badanie Irving i wsp., w którym stwierdzono znaczną poprawę czynnościową obwodowych dróg oddechowych po 4 tygodniach stosowania ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów efektywnie działających zarówno w centralnych, jak i obwodowych drogach oddechowych. [51]

Długoterminowe konsekwencje choroby obwodowych dróg oddechowych

Utrzymywania się zmian w obwodowej strefie układu oddechowego prowadzi do ich remodelingu. W badaniu Macleod i wsp. za pomocą metody MBW u dzieci z dobrze kontrolowaną astmą wykazano brak pełnej normalizacji parametrów obwodowych dróg oddechowych w próbie bronchodylatacyjnej. Autorzy pracy sugerują, że to zjawisko może odzwierciedlać obecność trwałych zmian strukturalnych w obwodowych oskrzelach. [46] Także w badaniu Khnithla i wsp. u dzieci z astmą, u których w wieku przedszkolnym wykazano zaburzenia czynnościowe w obwodowej strefie układu oddechowego za pomocą metody MBW, w wieku 12-18 lat stwierdzono niższe wartości FEV1, co sugeruje, że choroba obwodowych dróg oddechowych jest czynnikiem ryzyka utrzymywania się objawów astmy i występowania obturacji oskrzeli w wieku nastoletnim. [52]

Znaczenie wyodrębnienia fenotypu astmy z zajęciem obwodowych dróg oddechowych

Istotna rola obwodowej strefy układu oddechowego w przebiegu klinicznym astmy wskazuje na zasadność wyodrębnienia fenotypu pacjenta z dominującymi zmianami w tej lokalizacji. Próby scharakteryzowania tej grupy pacjentów podjęli się Galant i wsp., wykazując, że tzw. „choroba obwodowych dróg oddechowych" jest wysoce prawdopodobna u dzieci z otyłością, astmą niekontrolowaną oraz obniżonymi wartościami FEF25-75 poniżej 65% w spirometrii. [53] Podobne wyniki przedstawiono w badaniu Zhang i wsp., w którym stwierdzono, że wyższe ryzyko występowania choroby obwodowych dróg oddechowych dotyczy dzieci z wczesnym początkiem objawów astmy, późnym wdrożeniem przewlekłego leczenia kontrolującego chorobę, koniecznością długotrwałego stosowania wGKS oraz gorszą kontrolą astmy. [54]

Konieczność wyodrębnienia fenotypu pacjenta z zajęciem obwodowych dróg oddechowych wymaga określenia, która z dostępnych technik czynnościowych jest najskuteczniejsza w wykrywaniu zmian w tej lokalizacji. W tym kontekście zasadne jest przeprowadzenie badań z zastosowaniem różnych metod diagnostycznych, co pozwoli na ocenę ich przydatności w ocenie klinicznej pacjentów z astmą.

Podsumowanie

1. W obwodowych drogach oddechowych i strefie pęcherzykowej u pacjentów z astmą występują te same niekorzystne zjawiska, co w oskrzelach centralnych – aktywne zapalenie oraz remodeling.
2. Choroba obwodowych dróg oddechowych może dotyczyć każdego pacjenta z astmą, a zmiany w tej lokalizacji mogą występować już na wczesnym etapie choroby.
3. Ryzyko zajęcia obwodowych dróg oddechowych jest wyższe u dzieci z otyłością, wczesnym początkiem astmy, późnym wdrożeniem przewlekłego leczenia kontrolującego chorobę, koniecznością długotrwałego stosowania wGKS oraz niewystarczającą kontrolą objawów choroby.
4. Nasilenie zmian w obwodowych drogach oddechowych wydaje się korelować z ciężkością przebiegu astmy, w tym stopniem kontroli objawów oraz zapotrzebowaniem na leki kontrolujące chorobę.
5. Choroba obwodowych dróg oddechowych jest czynnikiem ryzyka wystąpienia zaostrzenia astmy w przyszłości.
6. Dane dotyczące oceny stanu czynnościowego obwodowej strefy układu oddechowego u dzieci z zaostrzeniem astmy, szczególnie w zakresie dystrybucji wentylacji płuc, są ograniczone.

1.6 Leczenie astmy

Celem leczenia astmy jest osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów choroby, minimalizacja ryzyka zaostrzeń oraz zapobieganie wystąpieniu utrwalonej obturacji oskrzeli. Ważnym elementem terapii jest także ograniczenie działań niepożądanych stosowanych leków.

Podstawą leczenia astmy jest zastosowanie wziewnych preparatów kontrolujących przebieg choroby, takich jak: [1]

- glikokortykosteroidy (wGKS),
- długodziałające beta2-mimetyki (*long-acting beta2-agonist*, LABA),
- długodziałające leki przeciwcholinergiczne (*long-acting muscarine antagonist,* LAMA).

Lekami kontrolującymi przebieg chorobą są także leki antyleukotrienowe (*leukotriene receptor antagonists*, LTRA).

Dodatkowymi metodami stosowanymi w leczeniu astmy ciężkiej są: przeciwciała monoklonalne przeciwko IgE, interleukinie 5, receptorowi dla interleukiny 5 oraz receptorowi alfa dla interleukiny 4, limfoproteinie zrębu grasicy oraz glikokortykosteroidy doustne.

W przypadku wystąpienia objawów astmy są stosowane leki doraźne, do których należą:

- krótkodziałające beta2-mimetyki (*short-acting beta2-agonist*, SABA),
- preparaty łączone: wGKS-formoterol, wGKS-SABA.

Optymalny dobór leczenia zależy od fenotypu astmy oraz ciężkości jej przebiegu, co wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta i regularnej oceny efektywności zastosowanego leczenia.

Skuteczność leczenia wziewnego zależy od depozycji preparatu w drogach oddechowych uwarunkowanej przede wszystkim wielkością cząsteczki leku. Mniejsza średnica cząsteczki leku powoduje jego lepsze rozprzestrzeniania się w drogach oddechowych. Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że:

- **inhalatory suchego proszku** (*dry powder inhalers*, DPI) oraz **inhalatory ciśnieniowe z nośnikiem freonowym** (*pressurized metered dose inhalers-*

chlorofluorocarbon, pMDI-CFC) generują większe cząsteczki aerozolu niż **inhalatory ciśnieniowe z nośnikiem bezfreonowym** (*pressurized metered dose inhalers-hydrofluoroalcane*, pMDI-HFA);

- **preparaty pMDI-HFA zawierające lek w postaci zawiesiny** generują większe cząsteczki niż **pMDI-HFA zawierające lek w postaci roztworu**. [55,56,57]

Odpowiedni dobór preparatu oraz podajnika jest zatem kluczowy w zapewnieniu skuteczności leczenia astmy, szczególnie u pacjentów, u których występują zmiany w obwodowych drogach oddechowych.

W tabeli 2 przedstawiono średnicę cząsteczek glikokortykosteroidów wziewnych w zależności w rodzaju inhalatora.

Lek	Rodzaj inhalatora	MMAD (mcm)
propionian flutykazonu	DPI	4,0
budezonid	DPI	4,0
furoinian mometazonu	DPI	3,7
budezonid-formoterol	DPI	2,4
flutikazon-salmeterol	DPI	4,3
propionian flutykazonu, HFA	pMDI	2,4
cyklezonid, HFA	pMDI	1,0
dipropionian beklometazonu, HFA	pMDI	1,1
furoinian mometazonu	pMDI	2,0
budezonid-formoterol, HFA	pMDI	3,7

mcm – mikrometr, DPI – inhalator suchego proszku, HFA – hydrofluoroalkan, CFC – chlorofluorocarbon, pMDI – inhalator ciśnieniowy z dozownikiem, MMAD – mediana średnicy aerodynamicznej cząsteczki

Tabela 2. Średnica cząsteczek glikokortykosteroidów wziewnych w zależności od rodzaju inhalatora. [58,59]

Mając na uwadze średnicę obwodowych oskrzeli u dzieci, leczenie preparatami drobnocząsteczkowym wydaje się być szczególnie korzystne w tej grupie wiekowej.

1.7 Zaostrzenie astmy

1.7.1 Definicja i czynniki wyzwalające

Zaostrzenie astmy definiuje się jako nagłe lub podostre nasilenie objawów, takich jak świszczący oddech, duszność, kaszel oraz pogorszenie parametrów wentylacyjnych. Objawy te utrzymują się i narastają mimo zastosowanego leczenia. [1]

Czynniki wyzwalające zaostrzenie astmy:

- infekcje dróg oddechowych - najczęściej o etiologii wirusowej,
- narażenie na alergeny,
- zanieczyszczenie powietrza, w tym dym tytoniowy,
- zmiana pogody,
- niestosowanie wGKS.

Dodatkowo objawy astmy mogą być wywołane przez:

- wysiłek fizyczny,
- silne emocje,
- zaburzenia psychiczne przebiegające z hiperwentylacją, np. napady paniki,
- leki, takie jak β-blokery, niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Zaostrzenie astmy jest stanem klinicznym, którego przebieg i czynniki wyzwalające mogą różnić się w zależności od wieku, fenotypu astmy oraz współwystępowania innych

chorób. Wczesna identyfikacja przyczyn zaostrzenia oraz ich eliminacja są kluczowe dla skutecznego leczenia i zapobiegania powikłaniom.

2. Założenia i cele pracy

Cele badań ujętych w rozprawie

1. Ocena przydatności zastosowania metody N2MBW u dzieci z przewlekłymi chorobami płuc, w tym z astmą na podstawie przeglądu piśmiennictwa.
2. Czynnościowa ocena obwodowej strefy układu oddechowego za pomocą IOS, N2MBW, bodypletyzmografii u dzieci z astmą, w zależności od stopnia kontroli objawów oraz stopnia leczenia choroby.
3. Czynnościowa ocena obwodowych dróg oddechowych za pomocą IOS, N2MBW, bodypletyzmografii u dzieci z zaostrzeniem astmy.
4. Analiza przydatności parametrów obwodowych dróg oddechowych, mierzonych podczas bodypletyzmografii, N2MBW oraz IOS, do identyfikacji dzieci z astmą niekontrolowaną.

3. Metodologia

W celu określenia przydatności metody N2MBW w ocenie czynnościowej układu oddechowego u dzieci, przeanalizowano dostępne publikacje naukowe dotyczące wykorzystania tej metody w ocenie klinicznej pacjentów z chorobami przewlekłymi płuc, w tym astmą.

Dla oceny czynnościowej obwodowej strefy układu oddechowego w astmie u dzieci oraz określenia przydatności parametrów obwodowych dróg oddechowych w identyfikacji pacjentów z astmą niekontrolowaną, przeprowadzono badania czynnościowe układu oddechowego, obejmujące: spirometrię, bodypletyzmografię, FeNO, IOS, N2MBW u dzieci z astmą kontrolowaną, niekontrolowaną oraz zaostrzeniem astmy.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Do badania włączono dzieci w wieku 6-17 lat z rozpoznaną astmą, pozostające pod opieką Kliniki

Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego oraz pacjentów hospitalizowanych w Klinice z powodu zaostrzenia astmy. Do badania zakwalifikowano wyłącznie pacjentów niewymagających tlenoterapii, zdolnych do wykonania badań czynnościowych układu oddechowego w trakcie zaostrzenia.

Kryteria włączenia do badania:

- rozpoznanie astmy
- technicznie poprawne wykonanie badań czynnościowych układu oddechowego
- uzyskanie zgody na badanie od dziecka
- uzyskanie zgody na wykonanie badania od rodzica/opiekuna dziecka

Kryteria wyłączenia z badania:

- wcześniactwo
- niska masa urodzeniowa
- konieczność stosowania wentylacji w okresie noworodkowym lub rozpoznanie dysplazji oskrzelowo-płucnej
- rozpoznanie innych przewlekłych chorób układu oddechowego
- rozpoznanie wady płuca, wady serca

Ocenę kontroli astmy przeprowadzono na podstawie kwestionariusza kontroli astmy (*Childhood Asthma Control Test*, cACT dla dzieci < 12 roku życia oraz *Asthma Control Test*, ACT dla dzieci ≥12 roku życia). Astmę niekontrolowaną definiowano na podstawie uzyskania ≤19 punktów zarówno w teście ACT, jaki i cACT, natomiast astmę kontrolowaną - w przypadku uzyskania ≥ 20 punktów (20-25 w teście ACT oraz 20-27 punktów w teście cACT) przy braku zaostrzenia astmy lub zmiany nasilenia objawów w ciągu ostatnich 6 tygodni przed włączeniem do badania.

Zaostrzenie astmy definiowano jako nagłe wystąpienie lub nasilenie objawów, takich jak świszczący oddech, duszność, kaszel, które utrzymywały się mimo zastosowanego leczenia.

Pacjenci, którzy zostali zakwalifikowani do badania wykonali szereg **badań czynnościowych układu oddechowego** w następującej kolejności: IOS (Vyntus IOS; CareFusion, San Diego CA. U.S.), ocenę stężenia tlenku azotu w powietrzu wydychanym (fractional exhaled nitric oxide, FeNO (NOA 280i; Sievers; GE Analytical Instruments,

Boulder, CO, USA), N2MBW (Exhalyzer®DN2 MBW device; Eco Medics AG, Duernten, Switzerland, software version Spiroware 3.2.1), spirometrię (Vyntus IOS; CareFusion, San Diego CA. U.S.), bodypletyzmografię (Master Screen Body; CareFusion San Diego CA. U.S.). Poprawność wykonania badań oceniano według rekomendacji Amerykańskiego Towarzystwa Klatki Piersiowej (American Thoracic Society)/Europejskiego Towarzystwa Chorób Płuc (European Respiratory Society) oraz opublikowanych standardów dla N2MBW i IOS. [36,38,39,41,42]

Oceniane parametry

- **Spirometria**:
    - Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1),
    - Natężona pojemność życiowa (FVC),
    - Stosunek FEV1/FVC.
- **Bodypletyzmografia**:
    - Specyficzny opór dróg oddechowych (sReff),
    - Całkowita pojemność płuc (TLC),
    - Objętość zalegająca (RV),
    - Stosunek RV/TLC.
- **Oscylometria impulsowa (IOS)**:
    - Opór przy 5 Hz (R5),
    - Opór przy 20 Hz (R20),
    - Różnica oporu dróg oddechowych przy częstotliwościach 5Hz i 20Hz (R5-R20),
    - Reaktancja przy 5 Hz (X5),
    - Pole reaktancji (AX),
    - Częstotliwość rezonansowa (Fres).
- **Metoda N2MBW**:
    - Wskaźnik klirensu płuc (LCI),
    - Wskaźnik dystrybucji wentylacji w strefie przewodzącej (Scond),
    - Wskaźnik dystrybucji wentylacji w strefie pęcherzykowej (Sacin).
- **FeNO**: Stężenie tlenku azotu w powietrzu wydychanym.

Interpretacja wyników

Wszystkie parametry oceniono w z-score, poza FeNO, R5-R20, AX, które analizowano w wartościach bezwzględnych ze względu na brak ustalonych wartości należnych. Wartości należne obliczono na podstawie następujących wytycznych:

- Spirometria: Global Lung Function Initiative (2012), [60]
- Bodypletyzmografia: Zapletal i wsp., [61]
- IOS: Dencker oraz Berdel/Lechtenboerger, [62]
- N2MBW: Gustafsson i Houltz. [63]

Ze względu na aktualizację oraz korektę oprogramowania N2MBW (Spiroware version 3.3.1; Eco Medics), ponownie przeanalizowano uzyskane dane zgodnie z nową wersją oprogramowania.

Definicja wartości nieprawidłowych

- Wartości uznawano za nieprawidłowe, jeśli znajdowały się:
    - **Poniżej -1.645 z-score**
    - **Powyżej 1.645 z-score**
- **Obturacja dróg oddechowych**: FEV1/FVC poniżej -1.645 z-score.
- **Pułapka powietrzna**: RV/TLC powyżej 1.645 z-score.
- **Podwyższona wartość LCI**: wartość parametru powyżej 1.645 z-score.

Metody statystyczne

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu **Statistica 13.3** (StatSoft, Inc., Tulsa). Dane przedstawiono jako **medianę** oraz **przedziały międzykwartylowe**.

Do analizy zastosowano następujące testy:

- **Test Mann-Whitney U** – dla zmiennych ilościowych,
- **Test Chi²** – dla zmiennych jakościowych,
- **Test Spearmana** – do oceny potencjalnych korelacji między parametrami.

Analizowane korelacje

Oceniono korelacje między następującymi parametrami:

- **RV/TLC**, **FEV1** oraz **sReff** a parametrami obwodowych dróg oddechowych ocenianymi za pomocą **IOS** oraz **N2MBW**,
- parametrami **IOS** a parametrami **N2MBW**.

Dodatkowo, w celu oceny znaczenia obwodowej strefy układu oddechowego w ciężkości przebiegu astmy, przeanalizowano korelacje pomiędzy parametrami obwodowych dróg oddechowych a stopniem leczenia astmy wg GINA.

Za istotne statystycznie uznano różnice, gdy $p < 0,05$.

Analiza przydatności parametrów

Ocenę przydatności poszczególnych parametrów obwodowych dróg oddechowych w ocenie kontroli astmy przeprowadzono za pomocą **krzywych ROC** (*receiver operating characteristic*). Analizowano wyłącznie parametry, dla których uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami pacjentów astmą kontrolowaną i niekontrolowaną.

4. Publikacje

Na cykl publikacji składają się 3 prace o sumarycznym współczynniku wpływu Impact Factor=3,1, punktacja MNiSW =155.

4.1 Wawszczak M, Peradzyńska J. Zastosowanie metody wypłukiwania gazów w diagnostyce czynnościowej płuc u dzieci. Pediatria Polska. 2017;92(5):588-593. MNiSW=15

4.2 Wawszczak M, Kulus M, Peradzyńska J. Peripheral airways involvement in children with asthma exacerbation. Clinical Respiratory Journal. 2022;16(2):97-104. IF=1,7, punktacja MNiSW =70

4.3 Wawszczak M, Kulus M, Peradzyńska J. Diagnostic accuracy of peripheral lung function measurements in paediatric asthma control assessment: a pilot study. Postępy Dermatologii I Alergologii. 2023;40(6):772-77. IF=1,4, punktacja MNiSW =70

PEDIATRIA POLSKA 92 (2017) 588–593

Dostępne online www.sciencedirect.com

ScienceDirect

ELSEVIER

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pepo

Praca poglądowa/Review

Zastosowanie metody wypłukiwania gazów w diagnostyce czynnościowej płuc u dzieci

The applicability of inert gas washout method in pulmonary function testing in chidren

Maria Wawszczak [1,*], *Joanna Peradzyńska* [2,3]

[1] *Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego WUM, Warszawa, Polska*
[2] *Zakład Epidemiologii, WUM, Warszawa, Polska*
[3] *Pracownia Patofizjologii Oddychania Kliniki Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, WUM, Warszawa, Polska*

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:
Otrzymano: 10.03.2017
Zaakceptowano: 13.03.2017
Dostępne online: 24.03.2017

Słowa kluczowe:
- badania czynnościowe układu oddechowego
- obwodowe drogi oddechowe
- wskaźnik oczyszczania płuc
- mukowiscydoza
- astma

Key words:
- Pulmonary function testing
- Peripheral airways
- Lung clearance index
- Cystic fibrosis
- Asthma

ABSTRACT

The inert gas washout (IGW) is a noninvasive measurement applicable in evaluation of peripheral airway function. This technique offers information about pulmonary ventilation inhomogeneity and provides insight into the evolution of pathological processes by assessing the efficiency of inert gases washout. The method can be performed by two techniques: single breath washout (SBW) test which involves a vital capacity maneuvers and over a series of tidal breathes termed a multiple breath washout test (MBW).

The utility of IGV was demonstrated in diagnosis and management of chronic pulmonary conditions particularly in cystic fibrosis and asthma. It is characterized by a higher sensitivity than spirometry in detecting early lung function abnormalities. Despite this, the widespread application of IGW in clinical setting is limited by poor availability of devices and lack of clearly defined international recommendation for the interpretation of the results. The article represents a theoretical background and clinical utility of this method.

© 2017 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of Polish Pediatric Society.

* *Adres do korespondencji:* Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego WUM, ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa, Polska.
Adres email: mjanuszewicz@op.pl (M. Wawszczak).
http://dx.doi.org/10.1016/j.pepo.2017.03.005
0031-3939/© 2017 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of Polish Pediatric Society.

Wstęp

W większości chorób przewlekłych układu oddechowego występują zmiany patologiczne w obwodowych drogach oddechowych. Są one spowodowane obecnością wydzieliny, jej zaleganiem lub nadprodukcją, a także zmianami struktury dróg oddechowych, powstałymi w wyniku procesu zapalnego. Metody klasyczne, takie jak spirometria i pletyzmografia całego ciała, nie są wystarczająco czułe, aby były przydatne w diagnostyce i monitorowaniu zaburzeń w tej strefie układu oddechowego. Obecnie, dzięki rozwojowi techniki i modernizacji starych metod badania czynności układu oddechowego, dostępne są bardziej precyzyjne narzędzia, takie jak oscylometria impulsowa oraz metoda wypłukiwania gazów.

Celem tego artykułu jest omówienie techniki wykonania oraz zastosowania klinicznego metody wypłukiwania gazów.

Metoda wypłukiwania gazów (*Inert Gas Washout*)

Opis metody

Metoda wypłukiwania gazów pozwala oszacować jednorodność wentylacji płuc i charakter występujących zmian patologicznych poprzez ocenę dynamiki wypłukiwania gazu znacznikowego z dróg oddechowych [1]. W badaniu mają zastosowanie gazy trudno rozpuszczalne we krwi i o niskim powinowactwie do tkanek, wśród których należy wymienić heksafluorek siarki (SF6), hel (He) i wchodzący w skład powietrza atmosferycznego azot (N_2), wypłukiwany z dróg oddechowych za pomocą 100% tlenu (najczęściej stosowana metoda). Transport gazu w obwodowych strefach układu oddechowego oraz efektywność jego wypłukiwania są uzależnione od średnicy dróg przewodzących oraz jednorodności wentylacji sąsiadujących jednostek płuc mających wspólny punkt podziału w drogach przewodzących [1]. Efektywność wypłukiwania gazu maleje w przypadku występowania znacznej różnicy w budowie poszczególnych jednostek płuc i/lub upośledzenia drożności drobnych dróg przewodzących. Wówczas wzrasta transport cząsteczek gazu pomiędzy jednostkami płuc (gronami płuc), a maleje w kierunku dróg przewodzących.

Techniki wykonania badania

Badanie może być wykonane dwoma technikami:
- pomiarem w trakcie jednego oddechu (*single-breath inert gas washout*; SBW) – wymagane jest wykonanie manewrów oddechowych w zakresie pojemności życiowej,
- pomiarem podczas wielu oddechów (*multiple-breath inert gas washout*; MBW) – pacjent swobodnie równomiernie oddycha przez układ pomiarowy.

Metoda wypłukiwania gazu w trakcie pojedynczego oddechu (single-breath inert gas washout; SBW)

W metodzie SBW badanie jest przeprowadzane z ograniczeniem prędkości przepływu powietrza przez układ pomiarowy do 0,5 l/sek [1, 2]. Osoba badana wykonuje szereg manewrów oddechowych w celu pomiaru pojemności życiowej płuc: wydech do objętości zalegającej, następnie wdech do całkowitej pojemności płuc, w czasie którego jest podawany 100-procentowy tlen (metoda wypłukiwania azotu) lub mieszanina gazów znacznikowych i ponownie pełny wydech. Rejestrowane zmiany stężenia gazu znacznikowego w wydychanym powietrzu są zapisywane w postaci krzywej ekspirogramu (Ryc. 1), składającej się z kilku faz: I – przedstawia wypłukiwanie gazu z przestrzeni martwej, II – faza oskrzelowa, III – faza pęcherzykowa, IV – prezentuje zamykanie się drobnych oskrzeli pod koniec maksymalnego wydechu w momencie osiągnięcia objętości zalegającej [1].

O niejednorodności wentylacji płuc świadczy wzrost nachylenia fazy pęcherzykowej krzywej ekspirogramu, które przedstawia wskaźnik SIII [1, 2]. Za wskaźnik obturacji obwodowych dróg oddechowych dawniej uważano podwyższoną wartość objętości zamykającej (*closing volume*; CV) – objętość powietrza usuniętego z płuc podczas IV fazy ekspirogramu. Z uwagi jednak na niską czułość w grupie pediatrycznej, ten wskaźnik obecnie w zasadzie nie jest brany pod uwagę w interpretacji badania.

Ponieważ głównym ograniczeniem metody pojedynczego oddechu jest konieczność wykonywania przez osobę badaną manewrów oddechowych, można zastosować jej modyfikację polegającą na przeprowadzeniu pomiarów podczas swobodnego oddychania dziecka w zakresie objętości oddechowej lub z pominięciem manewru natężonego wydechu (wykonanie natężonego wdechu lub wdechu o objętości 1 litra od poziomu czynnościowej pojemności zalegającej) [3].

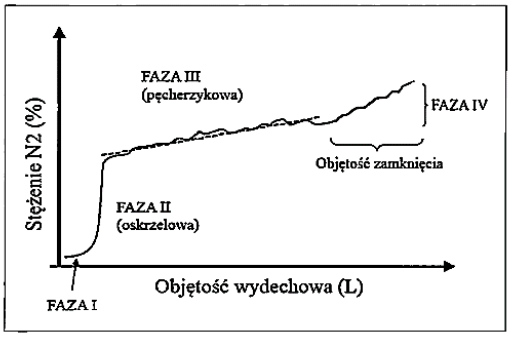
Powtarzalność metody SBW zależy w dużym stopniu od współpracy osoby badanej i jest znacznie niższa u pacjentów pediatrycznych niż u osób dorosłych. Współczynnik zmienności wynosi około 20–25% [4].

Metoda wypłukiwania gazu w trakcie wielu oddechów (multiple-breath inert gas washout; MBW)

Badanie polega na spokojnym i równomiernym oddychaniu przez układ pomiarowy i niewykonywaniu manewrów powodujących zamknięcie głośni [1, 2, 5]. Czas trwania pojedynczej próby wynosi od 3 do 5 minut w zależności od wieku pacjenta i stopnia nasilenia zmian chorobowych, wymagane jest uzyskanie co najmniej trzech technicznie akceptowalnych zapisów.

Jeśli w wydychanym powietrzu jest oznaczane stężenie azotu wchodzącego w skład powietrza atmosferycznego, pacjentowi do oddychania jest podawany 100-procentowy tlen. W przypadku użycia innych gazów znacznikowych muszą być one najpierw podane pacjentowi do oddychania, a przed rozpoczęciem ich wypłukiwania należy się upewnić, że osiągnęły równomierne stężenie w całych płucach. Badanie MBW jest zakończone, kiedy odnotowuje się spadek stężenia gazu znacznikowego do 1/40 stężenia początkowego, odpowiadające około 2,5% azotu dla N2 MBW i 0,1% heksafluorku siarki/helu w badaniu z użyciem tych gazów znacznikowych.

Do **wskaźników równomierności dystrybucji wentylacji płuc** ocenianych metodą MBW należą: [1, 2].



Ryc. 1 – Krzywa ekspirogramu rejestrowanego podczas metody N2 SBW. Na podstawie [1] w modyfikacji własnej
Fig. 1 – The expirogram curve recording during N2 SBW. According [1] own modification

- współczynnik oczyszczania (klirensu) płuc (*lung clearence index*; LCI) – całościowo opisujący niejednorodność wentylacji płuc, który jest ilorazem całkowitej objętości wydychanego w trakcie badania gazu i czynnościowej pojemności zalegającej (*Functional Residual Capacity*; FRC).
- FRC jest ilorazem całkowitej objętości gazu znacznikowego usuniętego z płuc do różnicy pomiędzy końcowo-wydechowym stężeniem tego gazu zarejestrowanym na początku i końcu badania. Należy zaznaczyć, że wartość FRC mierzonego metodą MBW wykazuje pojemność partii płuc wentylowanych podczas spokojnego oddychania pacjenta. Z pomiaru są wyłączone strefy układu oddechowego, gdzie istnieje pułapka powietrza. Z tego powodu wartość FRC_{MBW} jest niższa od FRC mierzonego metodą bodypletyzmograficzną.
- Scond (*conductive airway inhomogeneity*) i Sacin (*acinar airway inhomogeneity*), obliczane na podstawie analizy nachylenia III fazy (fazy pęcherzykowej) poszczególnych ekspirogramów. Wartość wskaźnika Scond odzwierciedla głównie stan drobnych dróg przewodzących, natomiast Sacin – jednorodność wentylacji jednostek płuc. W przypadku istnienia znacznej pułapki powietrznej wartości Scond i Sacin mogą być zafałszowane [6, 7].

W przypadku występowania zmian patologicznych w obwodowych drogach oddechowych jest obserwowany wzrost wartości parametrów niejednorodności wentylacji płuc: LCI, Scond i Sacin. Obecnie niestety nie ma jednoznacznych, międzynarodowych zaleceń określających górną granicę normy dla poszczególnych parametrów, co znacznie utrudnia interpretację wyników badań. Wartość LCI u zdrowych dzieci waha się w granicach 6–7 [1].

Technika MBW charakteryzuje się wysoką powtarzalnością zarówno krótko-, jak i długoterminową [8–10]. Powtarzalność wskaźnika LCI w odstępie jednej godziny wynosi 4,2%, natomiast w odstępnie 6–15 miesięcy 5,1% [10]. Współczynnik zmienności LCI dla trzech prawidłowo wykonanych pomiarów w trakcie jednej wizyty wynosi 5,1%. Wartość wskaźników Scond i Sacin u osób zdrowych zależy głównie od wieku, natomiast LCI wydaje się mieć stałą wartość osobniczą od okresu niemowlęcego do dorosłości i nieznacznie wzrasta w wieku podeszłym. Nie zależy od wagi, wzrostu i płci [10].

Kryteria oceny poprawności i powtarzalności metody wypłukiwania gazu zostały ustalone w 2013 roku przez Amerykańskie Towarzystwo Chorób Płuc (*American Thoracic Society*; ATS) i Europejskie Towarzystwo Chorób Płuc (*European Respiratory Society*; ERS) [2].

Zastosowanie metody wypłukiwania gazów

Mukowiscydoza

Spirometria pozostaje jednym z najczęściej wykonywanych badań stosowanych w monitorowaniu zmian w drogach oddechowych w przebiegu mukowiscydozy. Nie jest jednak wystarczająco czuła we wczesnym etapie choroby i nie zawsze koreluje z wynikami badań obrazowych. Ma również ograniczone zastosowanie u pacjentów najmłodszych, z uwagi na konieczność współpracy podczas badania. Ocena dystrybucji wentylacji płuc techniką MBW wydaje się być szczególnie przydatnym narzędziem w tej grupie wiekowej. Ponadto jej skuteczność w wykrywaniu zmian w układzie oddechowym jest porównywalna do tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR), co pozwala sądzić o możliwości zamiennego stosowania tych metod [11]. Autorzy pracy proponują, aby w praktyce klinicznej MBW było metodą preferowaną. Takie postępowanie ma na celu ograniczenie wielokrotnego narażania pacjentów z mukowiscydozą na szkodliwe działanie promieniowania jonizującego.

U niemal wszystkich pacjentów z mukowiscydozą są obserwowane podwyższone wartości LCI, Scond i Sacin [6, 12]. Wczesnym markerem występowania zaburzenia wentylacji płuc wydaje się być wzrost wartości Scond, który po osiągnięciu wartości maksymalnej 0,150 nie zmienia się. Stosunkowo późnym zjawiskiem wydaje się być wzrost wartości Sacin, występujący zazwyczaj przy wzroście LCI powyżej 10. Wartość wskaźników niejednorodności wentylacji płuc zależy od stopnia zaawansowania zmian w układzie oddechowym, stanu klinicznego chorego oraz obecności przewlekłego zakażenia [13–15]. Metoda jest także przydatnym narzędziem w ocenie interwencji terapeutycznych [16, 17]. W badaniach z użyciem hipertonicznej soli, dornazy alfa i ivacaftoru wykazano znamienne różnice w wartościach mierzonych parametrów przed i po zastosowaniu leczenia.

Ocena pacjentów z mukowiscydozą jest możliwa również za pomocą metody SBW z pomiarem w zakresie objętości oddechowej (bez wykonywania manewrów oddechowych). W badaniu Singer i wsp. [18] dokonano oceny układu oddechowego za pomocą techniki N2 MBW i SBW z użyciem mieszaniny dwóch gazów znacznikowych: SF6 i He. Podwyższoną wartość SIII stwierdzono u 59% pacjentów z mukowiscydozą, wykazano także pozytywną korelację wskaźnika z LCI i Sacin. Pomiar metodą SBW z użyciem dwóch gazów znacznikowych wydaje się być także przydatnym narzędziem w monitorowaniu interwencji terapeutycznych [19].

Astma oskrzelowa

Ocena stanu czynnościowego obwodowych dróg oddechowych u pacjentów chorujących na astmę oskrzelową jest niezwykle istotna, ponieważ jest to pierwsza lokalizacja, gdzie dochodzi do zaburzeń. Pewną nadzieję pokłada się w metodzie wypłukiwania gazów, która również w ocenie pacjentów z astmą oskrzelową zdaje się być bardziej czułą techniką od badania spirometrycznego [20].

Wśród wskaźników MBW wczesnym markerem niejednorodności wentylacji płuc jest wzrost wartości Scond, obserwowany u około 60% pacjentów z astmą oskrzelową [21]. Jego podwyższona wartość dobrze koreluje z obecnością nadreaktywności oskrzeli oraz wzrostem stężenia tlenku azotu w wydychanym powietrzu. Wzrost pozostałych wskaźników niejednorodności wentylacji płuc – LCI i Sacin obserwuje się przeważnie u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby lub z zaostrzeniem astmy oskrzelowej [22, 23]. W badaniach przeprowadzonych u dorosłych stwierdzono dobrą korelację wskaźników fazy pęcherzykowej ze stopniem kontroli astmy oskrzelowej, natomiast wartość Sacin, a nie Scond, dobrze korespondowała z wartością FEV1 i wydaje się być istotnym wskaźnikiem stadium zaawansowania zmian patologicznych i czynnikiem ryzyka zaostrzenia choroby. W kilku badaniach oceniono zmianę wskaźników równomierności dystrybucji wentylacji płuc w próbie z betamimetykiem [9, 12, 20]. Po podaniu salbutamolu stwierdzono obniżenie wartości LCI i Scond, jednak nie do wartości uzyskanych w grupie kontrolnej.

Metodą SBW podczas swobodnego oddychania oceniono zaburzenia wentylacji płuc u dzieci z łagodną astmą oskrzelową w badaniu Singer i wsp. [24]. Wykonano pomiary dwoma technikami: z oceną stężenia azotu w wydychanym powietrzu oraz z użyciem mieszaniny gazów znacznikowych, uzyskując nieprawidłowe wyniki u około 1/3 pacjentów z astmą oskrzelową.

Nawracające obturacje oskrzeli

Podobnie jak u dzieci z astmą oskrzelową, najbardziej czułym wskaźnikiem zaburzenia jednorodności wentylacji płuc u dzieci z nawracającymi obturacjami oskrzeli jest Scond [25]. Wartości pozostałych wskaźników MBW – LCI i Sacin pozostają prawidłowe. Scond wydaje się być przydatnym wskaźnikiem w różnicowaniu fenotypów obturacji oskrzeli u dzieci – jego podwyższoną wartość stwierdzono wyłącznie u dzieci z nawracającymi obturacjami oskrzeli wywołanymi wieloma czynnikami.

Zastosowanie techniki MBW u niemowląt

Metoda wypłukiwania gazów znalazła zastosowanie w czynnościowej ocenie układu oddechowego u niemowląt, szczególnie u dzieci przedwcześnie urodzonych, z dysplazją oskrzelowo-płucną i mukowiscydozą [2, 26]. Badanie jest wykonywane z użyciem gazów znacznikowych, takich jak hel i heksafluorek siarki. Kontrowersje budzi natomiast ocena dynamiki wypłukiwania z dróg oddechowych azotu, z uwagi na konieczność zastosowania w badaniu 100-procentowego tlenu. Wówczas istnieje ryzyko wywołania nim u małego dziecka hipowentylacji, co może mieć wpływ na wiarygodność i bezpieczeństwo badania [27].

Dysplazja oskrzelowo-płucna

Przydatność techniki wypłukiwania gazu w monitorowaniu dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną jest dyskusyjna [28–30]. Część autorów deklaruje istotną statystycznie zmianę wartości parametrów: obniżenie wartości FRC i wzrost wartości LCI oraz ich korelację z ciężkością przebiegu dysplazji oskrzelowo-płucnej.

Zarostowe zapalenie oskrzelików

Większość doniesień o występowaniu zaburzenia równomierności dystrybucji wentylacji płuc w zarostowym zapaleniu oskrzelików dotyczy pacjentów po transplantacji narządów. Wykazano podwyższone wartości zarówno wskaźnika LCI, jak i parametrów fazy pęcherzykowej ekspirogramu oraz ich korelację z występowaniem choroby przeszczep-przeciwko-gospodarzowi [31]. Podobne wyniki uzyskano w pracy Gur i wsp. [32], gdzie oceniano parametry wentylacji płuc u dzieci z zarostowym zapaleniem oskrzelików wywołanym najprawdopodobniej przebytym zakażeniem adenowirusowym.

Pierwotna dyskineza rzęsek

U dzieci z pierwotną dyskinezą rzęsek nieprawidłowe wyniki wskaźników jednorodności dystrybucji wentylacji płuc wykazano w 80–90% przypadków (84% dla LCI, 96% dla Scond i 78% dla Sacin), również w grupie pacjentów z prawidłowym wynikiem spirometrii [7]. Wartość LCI korespondowała z Sacin, natomiast wartość Scond, podobnie jak u pacjentów z mukowiscydozą, po osiągnięciu wartości maksymalnej nie narastała, lecz obniżała się, pomimo progresji choroby.

Korelację wskaźników MBW (LCI) z obrazem płuc w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości oceniono w dwóch badaniach [33, 34]. Wyniki są jednak sprzeczne, czego przyczyną może być nieco odmienna metodyka badania oraz różnice w stopniu zaawansowania choroby w dwóch grupach badanych.

Podsumowanie

Metoda wypłukiwania gazów wydaje się być obiecującą techniką oceny nasilenia zmian w obwodowych drogach oddechowych. Charakteryzuje się wyższą czułością niż badanie spirometryczne, według niektórych autorów porównywalną do TKWR. Jest szczególnie przydatnym narzędziem w diagnostyce i monitorowaniu takich chorób przewlekłych układu oddechowego, jak mukowiscydoza i astma wczesnodziecięca. Zaletą metody jest jej niska inwazyjność oraz możliwość wykonania pomiarów przy minimalnej współpracy ze strony pacjenta. Ograniczeniem w szerokim zastosowaniu jest nadal niewystarczająca dostępność sprzętu, a także brak jednolitych kryteriów interpretacji badania.

Wkład autorów/Authors' contributions

MW – koncepcja pracy, zebranie i interpretacja danych, akceptacja ostatecznej wersji, przygotowanie piśmiennictwa. JP – koncepcja pracy, interpretacja danych, akceptacja ostatecznej wersji, przygotowanie piśmiennictwa.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

[1] Robinson PD, Goldman MD, Gustafsson PM. Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respiratory disease. Respiration 2009;78(3):339–355.
[2] Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. Eur Respir J 2013;41(3):507–522.
[3] Singer F, Stern G, Thamrin C, Fuchs O, Riedel T, Gustafsson P, et al. Tidal volume single breath washout of two tracer gases–a practical and promising lung function test. PLoS One 2011;6(3):e17588.
[4] Hutchison AA, Erben A, McLennan LA, Landau LI, Phelan PD. Intrasubject variability of pulmonary function testing in healthy children. Thorax 1981 May;36(5):370–377.
[5] An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:1304–1345.
[6] Horsley AR, Macleod KA, Robson AG, Lenney J, Bell NJ, Cunningham S, et al. Effects of cystic fibrosis lung disease on gas mixing indices derived from alveolar slope analysis. Respir Physiol Neurobiol 2008;162(3):197–203.
[7] Green K, Buchvald FF, Marthin JK, Hanel B, Gustafsson PM, Nielsen KG. Ventilation inhomogeneity in children with primary ciliary dyskinesia. Thorax 2012;67(1):49–53.
[8] Sonnappa S, Bastardo CM, Wade A, Bush A, Stocks J, Aurora P. Repeatability and bronchodilator reversibility of lung function in young children. Eur Respir J 2013;42(1):116–124.
[9] Zwitserloot A, Fuchs SI, Müller C, Bisdorf K, Gappa M. Clinical application of inert gas Multiple Breath Washout in children and adolescents with asthma. Respir Med 2014;108 (9):1254–1259.
[10] Fuchs SI, Eder J, Ellemunter H, Gappa M. Lung clearance index: normal values, repeatability, and reproducibility in healthy children and adolescents. Pediatr Pulmonol 2009;44 (12):1180–1185.
[11] Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, Bush A, Wade A, Oliver C, et al. London Cystic Fibrosis Collaboration. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. Thorax 2011;66(6):481–488.
[12] Gustafsson PM. Peripheral airway involvement in CF and asthma compared by inert gas washout. Pediatr Pulmonol 2007;42(2):168–176.
[13] Aurora P, Bush A, Gustafsson P, Oliver C, Wallis C, Price J, et al. London Cystic Fibrosis Collaboration. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2005;171 (3):249–256.
[14] Simpson SJ, Ranganathan S, Park J, Turkovic L, Robins-Browne RM, Skoric B, et al. Progressive ventilation inhomogeneity in infants with cystic fibrosis after pulmonary infection. Eur Respir J 2015;46(6):1680–1690.
[15] Vermeulen F, Proesmans M, Boon M, Havermans T, De Boeck K. Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in young patients with cystic fibrosis. Thorax 2014;69(1):39–45.
[16] Subbarao P, Stanojevic S, Brown M, Jensen R, Rosenfeld M, Davis S, et al. Lung clearance index as an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis. A pilot study using inhaled hypertonic saline. Am J Respir Crit Care Med 2013;188(4):456–460.
[17] Amin R, Subbarao P, Lou W, Jabar A, Balkovec S, Jensen R, et al. The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fibrosis. Eur Respir J 2011;37(4):806–812.
[18] Singer F, Stern G, Thamrin C, Abbas C, Casaulta C, Frey U, et al. A new double-tracer gas single-breath washout to assess early cystic fibrosis lung disease. Eur Respir J 2013;41 (2):339–345.
[19] Abbas C, Singer F, Yammine S, Casaulta C, Latzin P. Treatment response of airway clearance assessed by single-breath washout in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2013;12(6):567–574.
[20] Macleod KA, Horsley AR, Bell NJ, Greening AP, Innes JA, Cunningham S. Ventilation heterogeneity in children with well controlled asthma with normal spirometry indicates residual airways disease. Thorax 2009;64(1):33–37.
[21] Keen C, Olin AC, Wennergren G, Gustafsson P. Small airway function, exhaled NO and airway hyper-responsiveness in pediatric asthma. Respir Med 2011;105(10):1476–1484.
[22] Farah CS, King GG, Brown NJ, Downie SR, Kermode JA, Hardaker KM, et al. The role of the small airways in the clinical expression of asthma in adults. J Allergy Clin Immunol 2012;129(2):381–387. 387.e1.
[23] Thompson BR, Douglass JA, Ellis MJ, Kelly VJ, O'Hehir RE, King GG, et al. Peripheral lung function in patients with stable and unstable asthma. J Allergy Clin Immunol 2013;131(5):1322–1328.
[24] Singer F, Abbas C, Yammine S, Casaulta C, Frey U, Latzin P. Abnormal small airways function in children with mild asthma. Chest 2014;145(3):492–499.
[25] Sonnappa S, Bastardo CM, Wade A, Saglani S, McKenzie SA, Bush A, et al. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. J Allergy Clin Immunol 2010;126(3). 519-26.e1-7.
[26] Hülskamp G, Pillow JJ, Dinger J, Stocks J. Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease of infancy: functional residual capacity. Pediatr Pulmonol 2006;41(1):1–22.
[27] Singer F, Yammine S, Schmidt A, Proietti E, Kieninger E, Barben J, et al. Ventilatory response to nitrogen multiple-breath washout in infants. Pediatr Pulmonol 2014;49(4):342–347.

[28] Hjalmarson O, Sandberg KL. Lung function at term reflects severity of bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 2005;146 (1):86–90.
[29] Schmalisch G, Wilitzki S, Roehr CC, Proquitté H, Bührer C. Development of lung function in very low birth weight infants with or without bronchopulmonary dysplasia: longitudinal assessment during the first 15 months of corrected age. BMC Pediatr 2012; 12:37.
[30] Proietti E, Riedel T, Fuchs O, Pramana I, Singer F, Schmidt A, et al. Can infant lung function predict respiratory morbidity during the first year of life in preterm infants? Eur Respir J 2014;43(6):1642–1651.
[31] Uhlving HH, Mathiesen S, Buchvald F, Green K, Heilmann C, Gustafsson P, et al. Small airways dysfunction in long-term survivors of pediatric stem cell transplantation. Pediatr Pulmonol 2015;50(7):704–712.
[32] Gur M, Yaacoby-Bianu K, Ilivitzki A, Bar-Yoseph R, Nir V, Hakim F, et al. Lung Clearance Index (LCI) in Patients with Bronchiolitis Obliterans: A Preliminary Report and Comparison to Cystic Fibrosis Patients. Lung 2016;194 (6):1007–1013.
[33] Irving SJ, Ives A, Davies G, Donovan J, Edey AJ, Gill SS, et al. Lung Clearance Index and High-Resolution Computed Tomography Scores in Primary Ciliary Dyskinesia. Am J Respir Crit Care Med 2013;188(5):545–549.
[34] Boon M, Vermeulen FL, Gysemans W, Proesmans M, Jorissen M, De Boeck K. Lung structure-function correlation in patients with primary ciliary dyskinesia. Thorax 2015;70 (4):339–345.

Check for updates

Received: 1 August 2021 | Revised: 20 September 2021 | Accepted: 22 September 2021

DOI: 10.1111/crj.13456

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

Peripheral airways involvement in children with asthma exacerbation

Maria Wawszczak[1] | **Marek Kulus**[1] | **Joanna Peradzyńska**[2]

[1]Department of Pediatric Pneumonology and Allergy, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

[2]Department of Epidemiology and Biostatistics, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Correspondence
Joanna Peradzyńska, Department of Epidemiology and Biostatistics, Medical University of Warsaw, Oczki 3, 02-007 Warsaw, Poland.
Email: joanna.peradzynska@wum.edu.pl

Abstract

Objective: The literature provides some evidence of peripheral airways key role in the pathogenesis of asthma. However, the extent to which lung periphery including acinar zone contribute to asthma activity and control in pediatric population is unclear. Therefore, the aim of the study was to estimate peripheral airways involvement in children with asthma exacerbation and stable asthma simultaneously via different pulmonary function tests.

Methods: Children with asthma exacerbation ($n = 20$) and stable asthma ($n = 22$) performed spirometry, body plethysmography, exhaled nitric oxide, impulse oscillometry (IOS), and multiple-breath washout (MBW).

Results: Peripheral airway's function indexes were increased in children with asthma, particularly in group with asthma exacerbation when compared with stable asthma group. The prevalence of abnormal results was significantly higher in asthma exacerbation. All children with asthma exacerbation had conductive ventilation inhomogeneity; 76% had acinar ventilation inhomogeneity. According to IOS measurements, resistance and reactance were within normal range, but other IOS parameters were significantly higher in children with asthma exacerbation compared with stable asthma group. The 36% of children with acute asthma had air trapping.

Conclusion: Significant involvement of peripheral airways was observed in children with asthma, particularly in asthma exacerbation, which determine lung periphery as important additional target for therapy and provide new insights into pathophysiological process of pediatric asthma.

KEYWORDS
acute asthma, impulse oscillometry, inert gas washout, small airways disease

1 | INTRODUCTION

Asthma is a heterogeneous condition characterized by airway hyperresponsiveness and variable airflow limitation in response to diverse of stimuli.[1] Historically, asthma was understood primarily the disease of large and medium airways, while the peripheral airways were considered almost insignificant for its development and control.[2] Nonetheless, over the past few years, there has been evidence of the peripheral airways involvement in the

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
© 2021 The Authors. *The Clinical Respiratory Journal* published by John Wiley & Sons Ltd.

1752699x, 2022, 2, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/crj.13456 by Cochrane Poland, Wiley Online Library on [26/12/2022]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

course of asthma, regardless of its severity.[3,4] Moreover, they can be the main site of airflow limitation in patients with asthma.[5] Clinical studies suggested significant relevance of peripheral airways inflammation to asthma morbidity indicating their relationship to asthma severity[6–9] or control[10–13] and demonstrating their involvement in acute asthma.[14,15] To date, studies utilizing pulmonary function tests in assessment of pediatric asthma shown involvement predominantly of the conductive peripheral airways, but acinar zone seems to be mostly insignificant in pathological process.[16] However, the disturbance within this area of the lung were noted in some children with unstable asthma.[10] Moreover, pathomorphological studies in acute fatal asthma confirmed significant involvement of the peripheral airways including acinar spaces in pathological process.[17,18] The results have shown extensive inflammatory, as well as structural changes throughout whole lung periphery. Given the above findings, the authors hypothesized that peripheral airways including acinar zone may play an important role in asthma activity in children. The evaluation of the impact of peripheral airways on asthma instability/activity may be crucial to achieve control and reduce risk of asthma-related death. It is worth mentioning that small airways are less accessible to inhaled medication and a different therapeutic approach, including extra-fine particle inhaled corticosteroids (ICS) or systemic steroid treatment, is required to treat pathology that is predominantly situated in this area of the lung.[19]

Detection and quantification pathology within lung periphery are available with pulmonary function tests that reflect premature airway closure, airway resistance, air trapping, and regional airflow heterogeneity.[2] One of those methods is body plethysmography, which measures the functional residual capacity (FRC), residual volume (RV), and its ratio to total lung capacity (RV/TLC) possibly indicating air trapping, when elevated.[20] The others include novel methods, nitrogen multiple-breath washout (N2MBW) test, quantifying the ventilation inhomogeneity, and impulse oscillometry (IOS), measuring airways resistance and elastic properties of lung periphery.[21,22] Each of the above is examining different aspects of peripheral airways pathology, and their combination can provide complementary information on peripheral lung function. To the date, only a few studies have demonstrated utility of simultaneously performed different pulmonary function tests in both childhood and adult asthma, but it appears that only their combination can provide complementary information on peripheral lung function.[23–26] Moreover, the important aspects of distal airways function could be missed if only one physiological variable is used for the assessment.[26]

Therefore, the primary aim of the study was to estimate peripheral airways involvement in children with asthma exacerbation and stable asthma assessed simultaneously via various pulmonary function measurements.

2 | METHODS

The study was approved by the Ethics Committee of the Medical University of Warsaw.

Patients of the Department of Pediatric Pneumonology and Allergy, Medical University of Warsaw, with stable asthma and asthma exacerbation were enrolled into the study between November 2018 and October 2019. The stable asthmatic group was recruited from outpatient clinic, and the acute asthmatic group from patients admitted to the hospital because of exacerbation. The study involved only children who were able to perform lung function tests, whose parents/caregivers signed informed consent for participation.

The asthma diagnosis and severity assessment were based on Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines.[1] The current asthma control was determined using the Asthma Control Test (ACT) and, for children below 12 years of age, the childhood Asthma Control Test (cACT).[27,28]

The exclusion criteria included diagnosis of other chronic pulmonary disease, congenital lung malformation, history of prematurity, low birth weight, need for mechanical ventilation in neonatal period, or diagnosis of bronchopulmonary dysplasia. In those who underwent chest radiography, presence of consolidation or hilar adenopathy was considered as a reason for exclusion.

Children were assigned to the stable asthma group if they had reported no exacerbations or changes in symptoms/medication use for at least 6 weeks before visit and they had ACT or cACT score of more than 20.

Asthma exacerbation was defined as an acute or subacute episode of progressive worsening in symptoms (shortness of breath, cough, chest tightness, tachypnea, and wheezing).[1]

2.1 | Procedures

All patients underwent pulmonary function tests including spirometry, body plethysmography, IOS, N2MBW test, and fractional exhaled nitric oxide (FeNO) measurement. All procedures were performed in agreement with the American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) recommendations.[29,30]

1752699x, 2022, 2, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cxj.13456 by Cochrane Poland, Wiley Online Library on [26/12/2022]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

Spirometry and IOS were performed using the Vyntus IOS (CareFusion, San Diego, CA, USA), body plethysmography using the Master Screen Body (CareFusion), N2MBW using the Exhalyzer®DN2 MBW device (Eco Medics AG, Duernten, Switzerland), and FeNO with NOA 280i (Sievers; GE Analytical Instruments, Boulder, CO, USA).

The following parameters were recorded:

Spirometry: forced expiratory volume in 1 s (FEV1), forced vital capacity (FVC), and forced expiratory volume in 1 s to forced vital capacity ratio (FEV1/FVC ratio).

Body plethysmography: specific airway resistance (sReff), total lung capacity (TLC), RV, and RV/TLC ratio.

IOS: resistance at 5 Hz (R5) and resistance at 20 Hz (R20), frequency dependence of resistance (R5–R20), reactance at 5 Hz (X5), area under the reactance curve (AX), and resonance frequency (Fres).

N2MBW: lung clearance index (LCI) at 2.5% of the initial concentration of N2, conductive ventilation inhomogeneity (Scond), and acinar ventilation inhomogeneity (Sacin).

All measured parameters were presented as *z*-scores. The exceptions were FeNO, R5–R20, and AX, which were presented only as absolute values due to lack of the reference equations. Global Lung Function Initiative 2012 and Dencker and Berdel/Lechtenboerger reference values were used. For N2MBW, values provided by the manufacturer were applied. The abnormal results were defined as *z*-score values outside of −1.65 to 1.65.

2.2 | Statistics

Statistical analysis was performed with the Statistica 12 software package (StatSoft, Inc., Tulsa). Data are presented as median and interquartile range.

Because several lung function variables did not show normal distribution, non-parametric tests were used. Comparison between groups and subgroups were performed using Mann–Whitney's *U*-tests for interval variables and χ^2 test was used to compare proportions. Possible relationships between different variables were evaluated using Spearman's rank correlation test. The two-tailed significance level was set at $p < 0.05$.

3 | RESULTS

3.1 | Baseline patient characteristics

Forty-two children divided into two subgroups (20 with asthma exacerbation and 22 with stable asthma) aged 6–17 years (median 12.5 years) were included. Patients' characteristics are shown in Table 1. There were no statistical differences in terms of age, height, weight, and body mass index (BMI) between two study groups. The groups were also comparable in terms of asthma severity on GINA score. Only the median ACT score was significantly lower in patients with asthma exacerbation. Most of the patients with asthma were on regular treatment.

TABLE 1 Patient's characteristics

	Stable asthma	Asthma exacerbation
	$n = 22$	$n = 20$
Age (years)*, a	12 (7–17)	12.5 (6–17)
Male sex/whole group*, b	16/22	13/20
Height (cm)*, a	155.5 (143–171)	157.0 (140.5–163.5)
Weight (kg)*, a	47.5 (39–59)	51.5 (36–69)
BMI (kg/m^2)*, a	19.5 (18–23)	21.5 (16.5–25)
ACT score**, a	23 (23–25)	19 (17–20)
FeNO (ppb)*, a	30.5 (11–54)	33.5 (26–54)
Medication use		
Inhaled corticosteroid*, b	77% (17/22)	90% (18/20)
Inhaled corticosteroid and long-acting β agonist*, b	50% (11/22)	40% (8/20)
Inhaled corticosteroid and leukotriene antagonist*, b	9% (2/22)	5% (1/20)
Asthma severity		
GINA 1–2*, b	41% (9/22)	40% (9/20)
GINA 3*, b	32% (7/22)	40% (5/20)
GINA 4–5*, b	27% (6/22)	30% (6/20)

Note: Data are presented as median and interquartile range.
Abbreviations: ACT, Asthma Control Test; BMI, body mass index; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; GINA, Global Initiative for Asthma.
[a]Mann–Whitney *U*-test.
[b]χ^2 test.
*$p > 0.05$.
**$p < 0.05$.

3.2 | Comparison of pulmonary function parameters

In asthma exacerbation group, 70% of FEV1 were abnormal and in stable asthma group, the percentages were 9% (Table 2). There were 36.4% versus 85% patients with obstructive ventilatory defect (defined as FEV1/FVC

1755699x, 2022, 2, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cp.13456 by Cochrane Poland, Wiley Online Library on [26/12/2022]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

TABLE 2 Pulmonary function measurements and observed differences between study groups

Parameter	Stable asthma ($n = 22$)	Asthma exacerbation ($n = 20$)
FEV1**	0.0 (−1.37 to 0.59)	−1.98 (−3.01 to 1.42)
FVC**	0.46 (−0.07 to 1.29)	−0.56 (−2.7 to 0.67)
FEV1/FVC %**	−1.35 (−1.76 to −0.36)	−2.15 (−2.46 to −1.83)
RV*	2.53 (0.67 to 3.5)	−0.46 (−1.04 to 2.23)
TLC*	0.11 (−0.64 to 1.01)	−0.66 (−2.11 to 1.36)
RV/TLC %*	−0.60 (−1.66 to −0.11)	−0.11 (−1.32 to 4.09)
sReff**	2.53 (0.67 to 3.5)	5.06 (0.3 to 16.9)
R5*	−0.05 (−0.76 to 0.32)	−0.04 (−0.43 to 0.61)
R20*	−0.21 (−0.73 to 0.32)	−0.31 (−0.98 to 0.11)
R5–R20 (kPa/L/s)**	0.12 (0.07 to 0.16)	0.18 (0.13 to 0.295)
X5*	0.2 (−0.17 to 0.63)	−0.23 (−0.8 to 0.29)
AX (kPa/L)**	0.75 (0.44 to 1.33)	1.4 (1.20 to 2.65)
Fres**	0.69 (−0.14 to 1.36)	1.37 (0.955 to 1.985)
Scond**	0.35 (−0.5 to 1.5)	7.7 (4.6 to 8.9)
Sacin**	0.4 (−1.3 to 1.7)	2.2 (1.6 to 3.2)
LCI**	1.6 (0.7 to 3.4)	8.2 (5.85 to 11.4)

Note: All results are presented as *z*-scores, except R5–R20 and AX. Data are presented as median and interquartile range. All variables compared by Mann–Whitney *U*-test.

Abbreviations: AX, area under the reactance curve; FEV1, forced expiratory volume in 1 s; Fres, resonant frequency; FVC, forced vital capacity; LCI, lung clearance index; R20, resistance at 20 Hz; R5, resistance at 5 Hz; R5–R20, frequency dependence of resistance; RV, residual volume; RV/TLC, ratio of residual volume to total lung capacity; Sacin, acinar ventilation inhomogeneity; Scond, conductive ventilation inhomogeneity; sReff, specific airway resistance; TLC, total lung capacity; X5, reactance at 5 Hz.

*$p > 0.05$.

**$p < 0.05$.

ratio < −1.65 of *z*-score) in stable versus exacerbation asthma group.

Body plethysmography showed significantly higher specific resistance in asthma exacerbation group (Table 2). The abnormally increased RV/TLC ratio, showing air trapping, was noted only in children with asthma exacerbation (in 36.8% of patients).

There were also significantly increased some IOS variables reflecting peripheral airways function, that is, R5–R20, Fres, and AX (Table 2). The median of AX and R5–R20 values, as well as median *z*-scores of Fres were significantly higher in asthma exacerbation group when compared with stable asthma group. However, the median *z*-score of Fres, as well as median *z*-scores of X5 and R5 were within normal range either in children with stable asthma or asthma exacerbation.

All MBW parameters, that is, LCI, Scond, and Sacin, were abnormally increased in asthma exacerbation group (Table 2). The median *z*-scores of all MBW parameters in stable asthma group were within normal range. However, the median *z*-score of LCI was near upper limit of normal due to increased values in patients with moderately severe disease. There were also noted independently abnormal values of Scond and Sacin (22.7% and 27%, respectively) in patients with stable asthma. In contrast, all patients with asthma exacerbation had abnormal Scond values and vast majority (76%) of patients had abnormal Sacin values.

The median of exhaled NO values in children with asthma exacerbation was higher than in children with stable asthma, but the difference did not reach statistical significance.

3.3 | Association between standard lung function tests and IOS, MBW measurements

To see possible relationship between standard lung function tests (i.e., spirometry and body plethysmography) and those reflecting peripheral airway function (IOS and N2MBW), various parameters were correlated. Detailed information of the correlations found between lung function parameters are shown in Table 3.

1752699x, 2022, 2, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cxj.13456 by Cochrane Poland, Wiley Online Library on [26/12/2022]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

TABLE 3 Association between standard lung function tests and IOS, MBW measurements

	R5	X5	Fres	AX	R5–R20	LCI	Scond	Sacin
FEV1	*	*	−0.6**	−0.62**	−0.66**	−0.62**	−0.55**	*
sReff	0.44**	−0.3**	0.33**	0.45**	0.4**	0.54**	0.45**	*
RV/TLC	*	*	*	0.49**	*	0.38**	0.34**	*

Note: Data are presented as *r*-Spearman value; all except AX and R5–R20 were calculated for *z*-scores.
Abbreviations: AX, area under the reactance curve; FEV1, forced expiratory volume in 1 s; Fres, resonant frequency; LCI, lung clearance index; R20, resistance at 20 Hz; R5, resistance at 5 Hz; R5–R20, frequency dependence of resistance; RV, residual volume; RV/TLC, ratio of residual volume to total lung capacity; Sacin, acinar ventilation inhomogeneity; Scond, conductive ventilation inhomogeneity; sReff, specific airway resistance; X5, reactance at 5 Hz.
*$p > 0.05$.
**$p < 0.05$.

3.4 | Association between IOS and MBW measurements

There was a weak positive correlation of LCI with R5–R20 (*r*-Spearman 0.39, $p = 0.01$) and with AX (*r*-Spearman 0.35, $p = 0.02$) and Scond with AX (*r*-Spearman 0.34, $p = 0.03$) in whole study group.

3.5 | Association of IOS, LCI measurements with GINA scores

Positive correlation between GINA scores and LCI was confirmed (*r*-Spearman 0.36, $p = 0.02$). Any associations with other N2MBW parameters and IOS measurements were not confirmed.

4 | DISCUSSION

The results of this study confirmed substantial involvement of peripheral airways in pediatric asthma. Most of the parameters reflecting peripheral airway's function were significantly increased in children with asthma exacerbation, that is, R5–R20, AX, Fres, LCI, Scond, and Sacin. Also, specific airway resistance measured in body plethysmography was remarkably increased in asthma exacerbation, and more than one third of patients from this group presented air trapping. Some involvement of the peripheral airways was observed either in children with stable asthma, but less significant when compared with asthma exacerbation group.

The study detected presence of excessive ventilation inhomogeneity within conductive and acinar zone in children with asthma exacerbation expressed by the abnormally increased Scond and Sacin values. These results are different than those found in previous studies on pediatric asthma presenting subtle changes in all N2MBW parameters but with the predominance only of increased Scond values.[16] The acinar ventilation heterogeneity detected by MBW test was rarely found in children with asthma, even in a case of moderately severe disease and was reported predominantly in study evaluating children with unstable asthma.[9,10] Keen et al. in their study found additionally an association of Sacin with exhaled alveolar NO concentration, what might suggest that Sacin reflects inflammation process within the most peripherally located airways.[10] Basing on the above findings and this study outcomes, it can be hypothesized that N2MBW might offer information on the disease activity and Sacin may reflect the very pronounced inflammation process reaching the acinar region, which occurs mostly in asthma exacerbation. This pointed that area of the lung as a possible additional target for asthma therapy. However, it needs more evidence and requires further investigations.

For evaluation mechanical properties of the peripheral airways, the IOS was performed. The results shown significantly increased R5–R20, AX, and Fres values in children with asthma exacerbation when compared with stable asthma group. In contrast, the commonly assessed IOS measurements, such as X5 and R5, remained within normal range, either in children with asthma exacerbation and stable asthma. That observation may suggest that parameters such as resistance and reactance evaluated in IOS are not particularly useful, but novel parameters, such as resonant frequency, area under the curve, and difference in R20–R5, are more sensitive in clinical practice. This is in accordance with other studies results concerning sensitivity of conventional IOS parameters, X5 and R5, in detection functional abnormalities in lung periphery in young children.[31] Knihtilä et al. showed the inability of X5 and R5 *z*-scores to distinguish children with current or past lower respiratory tract symptoms from healthy children.[31] The authors also indicated the superiority of AX and R5–R20 over R5 and X5 in evaluation of pediatric asthma. Additionally, regarding the use of reference values, Tirakitsoontorn et al. found that proposed in their study selective cut-off points of IOS measures, based on the clinical outcome of unstable asthma,

1755699x, 2022, 2, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cxj.13456 by Cochrane Poland, Wiley Online Library on [26/12/2022]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

could fall within normal values and still be clinically meaningful.[32]

To assess the impact of peripheral airways on airflow limitation in children with asthma, the relationship between FEV1 and peripheral airways parameters was reviewed. The study showed correlation of FEV1 with Scond and AX, R5–R20, which may suggest that the function of peripheral airways is an important determinant of airflow limitation in children with asthma. The study didn't revealed association between FEV1 and Sacin neither in children with asthma exacerbation nor stable asthma, what is inconsistent to findings in acute and severe adult asthma presented by Thompson et al., showing strong correlation of FEV1 with Sacin.[15] The authors speculated that acinar ventilation heterogeneity is a major contributor to airflow obstruction in patient with unstable asthma.

The recent evidence from the study by Mahut et al. and Sorkness et al. indicated air trapping as the most profound stage of peripheral airway narrowing and significant prognostic factor of asthma severity and instability.[33,34] In the present study, air trapping was present only among some children with asthma exacerbation; it was in just over a third of patients. On the other hand, abnormal results of remaining tests reflecting the functional status of the peripheral airways were observed much more frequently, that is, mentioned above IOS parameters and N2MBW parameters. That is, inflammation in this area does not always have to lead to complete airway closure. The study results showed an association of RV/TLC ratio with AX, but not with R5–R20, found in asthma exacerbation group, suggesting that area of the reactance better reflects the function of narrowed peripheral airways. This observation is in accordance with previous report by Goldman et al. showing significant increase of airway reactance at low frequencies in hyperinflated lungs, in contrast to airway resistance, which has been mostly normal.[35] In the study by Downie et al., including adults, the correlation between X5 and Sacin, and air trapping in patients with methacholine-induced bronchoconstriction were noted.[25] What was interesting in this study, accordingly to N2MBW and IOS measurements, RV/TLC ratio was related to Scond, AX, but not to Sacin or X5. This observation pointed some discrepancies between peripheral airways assessment in pediatric and adult asthma.

Patients with obstructive ventilatory defect usually show increased airway resistance on body plethysmography. However, sReff is not thought to specifically reflect distal airway dysfunction.[2] Perhaps it is time to change this common view? The study results showed positive correlation of IOS and N2MBW parameters with specific airways resistance derived from body plethysmography. What may indicate that narrowing of peripheral airways is an important compound of increased airway resistance of the whole bronchial tree, particularly in asthma exacerbation. These findings are consistent with recent studies outcomes.[36,37] Yanai et al. using wedged bronchoscopy found that peripheral airways resistance accounted for 24% of total airway resistance in healthy adults, rising to 34% in asymptomatic newly diagnosed patients with asthma and as high as 51% in patients with severe asthma.[36] Moreover, Wagner et al. demonstrated that the peripheral airways resistance in asymptomatic asthma patients with normal spirometry and normal plethysmographic airway resistance has been more than sevenfold higher than in healthy subjects.[37]

Although most of the parameters measured by N2MBW and IOS reflect abnormal ventilation in the peripheral airways, they may show different aspects of airway pathology. When seeking for correlations between N2MBW measurements and IOS variables, it occurred that only few were detected, which is in concordance to previous reports.[23–26] The study showed that higher values of Scond determined higher AX. Interestingly, such relationship between Scond and R5–R20 was not observed. This could be explained that R5–R20 reflects relatively better functioning airways and lung units, whereas N2MBW represents relatively poorly ventilated lung units.[26] The IOS reveals mechanical properties of the airways reached by the pressure waves, which hypothetically travel preferentially through the more patent of parallel pathways at branch points. In the N2MBW, inert gas slowly clear from poorly ventilated units, causing it to emerge later in the expiration. This significantly increases LCI and indexes derived from phase III slope, that is, Scond and Sacin. Goldman et al. suggest that AX and R5–R20 can be dissociated when bronchoconstriction is the major cause of airflow limitation in the presence of substantially increased bronchomotor tone in proximal airways.[35] Then R5–R20 is relatively less prominent in comparison with AX. Detected relationship between Scond and AX might suggest that AX provides complementary information about the status of small airways.

In clinical practice, asthma severity is determined mainly on the base of treatment required to maintain asthma control.[1] In this study, a positive association of GINA score was noted only with LCI within whole peripheral airways measurements. The previous studies on pediatric asthma shown LCI variability from normal value in children with mild disease to slightly elevated in moderately severe disease, what is consistent with this study outcome.[16,38] This suggests that children with severe asthma are more likely to have an abnormal LCI.[39]

1752699x, 2022, 2, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cxj.13456 by Cochrane Poland, Wiley Online Library on [26/12/2022]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

4.1 | Study limitation

The present study is a cross-sectional study including a limited number of patients. The results must therefore be interpreted with some caution and the causal relationship cannot be definitely confirmed. However, the main findings are in accordance with recent reports.

Due to lack of reference values of novel IOS parameters, AX and R5–R20, the raw values were used in analysis. There are some studies that have shown that those parameters may be affected by height, age, and gender.[30] Therefore, the reliability of their relationship with other pulmonary function measurements may be vulnerable to demographic factors. However, included study groups were comparable regarding age, height, weight, and BMI.

Another study limitation is fact that the comparison was done between two groups of patients, and the change of peripheral airway status after recovery from an exacerbation was not assessed.

5 | CONCLUSIONS

This study provides further evidence of the role of peripheral airways involvement in pediatric asthma reaffirming their clinical relevance to asthma control. The novel finding, which is detection of the acinar zone impairment in most of children with asthma exacerbation, indicates this area of the lung as important additional target for therapy and provides new insights into pathophysiological process of pediatric asthma.

Further studies are needed to clarify what test or combination of tests the best reflects the function of peripheral airways and had the best utility in pediatric asthma.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Maria Wawszczak: study design, patients' enrolment, data acquisition, writing manuscript. **Marek Kulus**: writing manuscript, manuscript critical revision. **Joanna Peradzynska**: study design, data acquisition, data analysis, writing manuscript, manuscript critical revision.

CONFLICT OF INTEREST

The authors do not declare financial support.

ETHICS STATEMENT

The authors hereby declares that the study has been reviewed and approved by the Ethics Committee of the Medical University of Warsaw and has been performed in accordance with the ethical standards laid down in the Declaration of Helsinki (version revised in Brazil 2013). The authors hereby confirm that all children and their caregivers gave their informed consent prior to their inclusion in the study.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

ORCID

Joanna Peradzyńska https://orcid.org/0000-0001-6587-0523

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2020. Available at: http://www.ginasthma.org/
2. Burgel PR. The role of small airways in obstructive airway diseases. *Eur Respir Rev*. 2012;20:23-33.
3. Hamid Q. Pathogenesis of small airways in asthma. *Respiration*. 2012;84:4-11.
4. Zinellu E, Piras B, Ruzittu GGM, Fois SS, Fois AG, Pirina P. Recent advances in inflammation and treatment of small airways in asthma. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2617.
5. Burgel PR, de Blic J, Chanez P, et al. Update on the roles of distal airways in asthma. *Eur Respir Rev*. 2009;18(112):80-95.
6. Racette C, Lu Z, Kowalik K, et al. Lung clearance index is elevated in young children with symptom-controlled asthma. *Health Sci Rep*. 2018;1(8):e58.
7. Kalliola S, Malmberg LP, Pelkonen AS, Makela MJ. Aberrant small airways function relates to asthma severity in young children. *Respir Med*. 2016;111:16-20.
8. Singer F, Abbas C, Yammine S, Casaulta C, Frey U, Latzin P. Abnormal small airways function in children with mild asthma. *Chest*. 2014;145(3):492-499.
9. Gustafsson PM. Peripheral airway involvement in CF and asthma compared by inert gas washout. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(2):168-176.
10. Keen C, Olin AC, Wennergren G, Gustafsson P. Small airway function, exhaled NO and airway hyper-responsiveness in paediatric asthma. *Respir Med*. 2011;105(10):1476-1484.
11. Steinbacher M, Pfleger A, Schwantzer G, Jauk S, Weinhandl E, Eber E. Small airway function before and after cold dry air challenge in pediatric asthma patients during remission. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(7):873-879.
12. Shi Y, Aledia AS, Tatavoosian AV, Vijayalakshmi S, Galant SP, George SC. Relating small airways to asthma control by using impulse oscillometry in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):671-678.
13. Shi Y, Aledia AS, Galant SP, George SC. Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):718-723.
14. Batmaz SB, Kuyucu S, Arıkoglu T, Tezol O, Aydogdu A. Impulse oscillometry in acute and stable asthmatic children: a comparison with spirometry. *J Asthma*. 2016;53(2):179-186.

1755699x, 2022, 2, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cp.13456 by Cochrane Poland, Wiley Online Library on [26/12/2022]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

15. Thompson BR, Douglass JA, Ellis MJ, et al. Peripheral lung function in patients with stable and unstable asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(5):1322-1328.
16. Nuttall AGL, Velásquez W, Beardsmore CS, Gaillard EA. Lung clearance index: assessment and utility in children with asthma. *Eur Respir Rev*. 2019;28(154):190046.
17. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(5):1505-1510.
18. Malmström K, Lohi J, Sajantila A, et al. Immunohistology and remodeling in fatal pediatric and adolescent asthma. *Respir Res*. 2017;18(1):94-103.
19. Usmani OS. Small airways dysfunction in asthma: evaluation and management to improve asthma control. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(5):376-388.
20. Criée CP, Sorichter S, Smith HJ, et al. Body plethysmography—its principles and clinical use. *Respir Med*. 2011;105(7):959-971.
21. Robinson PD, Latzin P, Ramsey KA, et al. Preschool multiple-breath washout testing. An official American Thoracic Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(5):e1-e19.
22. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J*. 2003;22(6):1026-1041.
23. Smith CJ, Spaeder MC, Sorkness RL, Teague WG. Disparate diagnostic accuracy of lung function tests as predictors of poor asthma control in children. *J Asthma*. 2020;57(3):327-334.
24. Knihtilä H, Kotaniemi-Syrjänen A, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Malmberg LP. Small airway function in children with mild to moderate asthmatic symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(4):451-457.
25. Downie SR, Salome CM, Verbanck S, Thompson BR, Berend N, King GG. Effect of methacholine on peripheral lung mechanics and ventilation heterogeneity in asthma. *J Appl Physiol (1985)*. 2013;114:770-777.
26. Kjellberg S, Houltz BK, Zetterström O, Robinson PD, Gustafsson PM. Clinical characteristics of adult asthma associated with small airway dysfunction. *Respir Med*. 2016;117:92-102.
27. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:59-65.
28. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):817-825.
29. Culver BH, Graham BL, Coates AL, et al. Recommendations for a standardized pulmonary function report. An official American Thoracic Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(11):1463-1472.
30. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:602-615.
31. Knihtilä H, Kotaniemi-Syrjänen A, Pelkonen AS, Kalliola S, Mäkelä MJ, Malmberg LP. Sensitivity of newly defined impulse oscillometry indices in preschool children. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(5):598-605.
32. Tirakitsoontorn P, Crookes M, Fregeau W, et al. Recognition of the peripheral airway impairment phenotype in children with well-controlled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(6):692-698.
33. Mahut B, Peiffer C, Bokov P, Beydon N, Delclaux C. Gas trapping is associated with severe exacerbation in asthmatic children. *Respir Med*. 2010;104(8):1230-1233.
34. Sorkness RL, Zoratti EM, Kattan M, et al. Obstruction phenotype as a predictor of asthma severity and instability in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(4):1090-1099.
35. Goldman MD, Saadeh C, Ross D. Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. *Respir Physiol Neurobiol*. 2005;148(1-2):179-194.
36. Yanai M, Sekizawa K, Ohrui T, Sasaki H, Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol*. 1992;72(3):1016-1023.
37. Wagner EM, Liu MC, Weinmann GG, Permutt S, Bleecker ER. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(3):584-588.
38. Macleod KA, Horsley AR, Bell NJ, Greening AP, Innes JA, Cunningham S. Ventilation heterogeneity in children with well controlled asthma with normal spirometry indicates residual airways disease. *Thorax*. 2009;64(1):33-37.
39. Zwitserloot A, Fuchs SI, Müller C, Bisdorf K, Gappa M. Clinical application of inert gas Multiple Breath Washout in children and adolescents with asthma. *Respir Med*. 2014;108(9):1254-1259.

How to cite this article: Wawszczak M, Kulus M, Peradzyńska J. Peripheral airways involvement in children with asthma exacerbation. *Clin Respir J*. 2022;16(2):97-104. doi:10.1111/crj.13456

17526699, 2022, 2, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/crj.13456 by Cochrane Poland, Wiley Online Library on [26/12/2022]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

Original paper

Diagnostic accuracy of peripheral lung function measurements in paediatric asthma control assessment: a pilot study

Maria Wawszczak[1], Marek Kulus[1], Joanna Peradzyńska[2]

[1]Department of Paediatric Pneumonology and Allergy, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland
[2]Department of Epidemiology and Biostatistics, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Adv Dermatol Allergol 2023; XL (6): 772–778
DOI: https://doi.org/10.5114/ada.2023.133831

Abstract

Introduction: Recent studies have indicated the significance of the peripheral airways in asthma control. Methods estimating airway resistance, air trapping, and ventilation inhomogeneity are useful for assessing this area of the lung and have proven utility in the evaluation of asthma; however, it is unclear which method is most effective at characterising uncontrolled asthma.
Aim: To evaluate the diagnostic accuracy of various peripheral airway function measurements in the assessment of asthma control in children.
Material and methods: Children with controlled (n = 35) and uncontrolled (n = 29) asthma performed a sequence of pulmonary function tests (i.e. spirometry, body plethysmography, oscillometry, nitrogen washout test, and exhaled nitric oxide). The diagnostic accuracy of each peripheral airway measure was evaluated by an area under the receiver operating characteristic curve (AUC).
Results: Most peripheral airway parameters were significantly increased in children with uncontrolled asthma compared with children with controlled asthma. The measures with the highest diagnostic accuracy for asthma control were lung clearance index (LCI) (AUC = 0.76), with high specificity (0.97) and modest sensitivity (0.46), acinar ventilation heterogeneity (Sacin) (AUC = 0.73), with high sensitivity (0.85) and modest specificity (0.54), and resonance frequency (Fres) (AUC= 0.74), with perfect specificity (1.0) but low sensitivity (0.38).
Conclusions: LCI, Sacin and Fres had the highest discriminative capacity for distinguishing children with controlled and uncontrolled asthma among all evaluated peripheral airways measures. Discrepancies in the performance (i.e. sensitivity and specificity) of each parameter suggest that a combination may be most effective in determining asthma control status.

Key words: impulse oscillometry, nitrogen washout test, body plethysmography, small airways.

Introduction

The main goal of asthma management is to achieve good symptom control and minimise the risk of exacerbations [1]. Lack of asthma control can be caused by several factors, including phenotype, lack of compliance, continuous exposure to irritants, and drug resistance.

There is evidence of the significance of peripheral airways in asthma management [2]. Inflammation in the peripheral airways is associated with bronchial hyperresponsiveness and the deterioration of asthma control. Moreover, the inability of conventional inhalation therapy to effectively reach this area of the lung is one of the possible causes of uncontrolled disease [3]. Therefore, the need to monitor peripheral airway function to the level of the acinus is apparent. Although spirometry is widely used to detect airflow limitation, it is not considered a sensitive test for the peripheral airways. In the assessment of peripheral airway function are tests evaluating premature airway closure, air trapping, respiratory impedance, and ventilation inhomogeneity are more useful [4]. These methods include impulse oscillometry (IOS), which measures airway resistance and the elastic properties of the peripheral airways [5], nitrogen multiple-breath washout test (N2MBW), which quantifies venti-

Address for correspondence: Joanna Peradzyńska PhD, Department of Epidemiology and Biostatistics, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland, e-mail: joanna.peradzynska@wum.edu.pl
Received: 26.04.2023, **accepted:** 7.09.2023.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0). License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

lation inhomogeneity [6], and body plethysmography, which provides additional information on lung volumes and airway resistance [7]. The advantage of these methods is that they evaluate pulmonary function during tidal breathing, which requires only passive cooperation and is especially useful in the paediatric population and for patients who cannot perform forced respiratory manoeuvres. Therefore, some of these methods (e.g. IOS) are becoming widely available and can be successfully implemented in outpatient care settings. Although several studies have reported the usefulness of N2MBW, IOS, and body plethysmography in the assessment of paediatric asthma, it is still unclear which method most effectively predicts poor asthma control in children. Each of these tests evaluates different properties of the peripheral airways and reflects disparate aspects of their function. Therefore, this study was conducted to compare the diagnostic accuracy of several peripheral airway function measures as predictors of poor asthma control in children [8, 9].

Aim

This study aims to assess the value of peripheral airway measurements derived from N2MBW, IOS, and body plethysmography for the assessment of asthma control in children and to determine which of the methods best differentiates between children with controlled and uncontrolled asthma.

Material and methods

The Ethics Committee of the Medical University of Warsaw approved this study. Children aged 6–17 years with asthma who attended the Department of Paediatric Pneumonology and Allergy of the Medical University of Warsaw between April 2018 and April 2020 and met the inclusion criteria were recruited. The inclusion criteria were the ability to perform lung function tests and the provision of signed informed consent for participation by the parents/caregivers. The exclusion criteria included a diagnosis of other chronic pulmonary diseases, congenital lung malformation, congenital heart disease, or bronchopulmonary dysplasia and a history of prematurity, low birth weight, or need for mechanical ventilation in the neonatal period. Asthma diagnosis and severity assessment were based on the Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines [1]. Asthma control at the time of the study was determined using the Asthma Control Test (ACT) for children ≥ 12 years of age and the Childhood Asthma Control Test (cACT) for children < 12 years of age [10]. Poorly controlled asthma was defined according to an ACT or cACT score ≤ 19 points. Controlled asthma was defined as an ACT score of 20–25 or cACT score of 20–27 points and no report of exacerbations or changes in symptoms or medication use for at least 6 weeks before the study.

Procedures

The participants underwent pulmonary function testing (PFT) in the following order: IOS (Vyntus IOS; CareFusion, San Diego, CA, USA), fractional exhaled nitric oxide (NO) (NOA 280i; Sievers; GE Analytical Instruments, Boulder, CO, USA), N2MBW (Exhalyzer®DN2 MBW device; Eco Medics AG, Duernten, Switzerland, software version Spiroware 3.2.1, the data then had been recalculated for Spiroware 3.3.1), spirometry (Vyntus IOS; CareFusion, San Diego, CA, USA), and body plethysmography (Master Screen Body; CareFusion, San Diego, CA, USA). All measurements were performed according to American Thoracic Society/European Respiratory Society recommendations [11, 12] and published guidelines for N2MBW and IOS [13–15]. Recorded parameters in spirometry included forced expiratory volume in 1 s (FEV1), forced vital capacity (FVC), and FEV1/FVC ratio. Body plethysmography measurements included specific airway resistance (sReff), total lung capacity (TLC), residual volume (RV), and RV/TLC ratio. Resistance at 5 Hz (R5), resistance at 20 Hz (R20), frequency dependence of resistance (R5–R20), reactance at 5 Hz (X5), the area under the curve of reactance between 5 Hz and resonant frequency (AX), and resonance frequency (Fres) were assessed via IOS. Lung clearance index (LCI) at 2.5% of the initial concentration of N_2, conductive ventilation inhomogeneity (Scond), and acinar ventilation inhomogeneity (Sacin) were calculated via N2MBW test. Finally, the fraction of expired NO (FeNO) was asessed. All measured parameters are expressed as z-scores, except FeNO, R5-R20, AX, and all N2MBW measurements, which are presented only as absolute values. Reference values were provided by the Global Lung Function Initiative 2012 for spirometry [16], Zapletal *et al.* for body plethysmography [17], Dencker *et al.* for IOS [18]. For N2MBW reference values provided by Anagnostopoulou *et al.* were applied [19]. The abnormal results were defined as *z*-scores exceeding the range from –1.645 to 1.645. An obstructive ventilatory defect was defined as a *z*-score of FEV1/FVC ratio < –1.645, and air trapping was diagnosed when the z-score of the RV/TLC ratio was > 1.645.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the Statistica 13.3 software package (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA). Data are presented as medians and interquartile ranges. Due to non-normal distribution, non-parametric tests were used: Mann-Whitney *U* test for interval variables and χ^2 test for quantitative variables. The two-tailed significance level was set at $p < 0.05$. The receiver operating characteristic (ROC) method was used to evaluate the accuracy of peripheral airway measures for predicting

asthma control. The area under the ROC (AUC) was calculated. Only parameters for which significant differences between the two study groups were found were included in the analysis.

Results

Baseline patient characteristics

Sixty-four children aged 6–17 years were included in this study. Thirty-five children were classified as having controlled asthma, and 29 children were assigned to the uncontrolled asthma group. There were no significant differences in demographic characteristics (i.e. age, height, weight, and body mass index) between the study groups. The groups were comparable in terms of asthma severity according to the GINA score. Most of the patients with asthma were receiving regular treatment at the time of the study (Table 1).

Comparison of pulmonary function parameters according to control status

Several PFT parameters differed significantly between the groups (Table 2). Spirometry revealed significant differences between the groups regarding parameters reflecting airway patency, which were significantly lower in the group with uncontrolled asthma ($p < 0.01$ for FEV1 and $p = 0.03$ for FEV1/FVC). Body plethysmography revealed significantly higher specific resistance in the group with uncontrolled asthma ($p = 0.01$). The RV/TLC ratio, which indicates air trapping, was not significantly different between the study groups; however, the prevalence of abnormal RV/TLC ratios was higher in children with uncontrolled asthma (14%, 4/29) compared with those with controlled asthma (6%, 2/35). There were significant differences in all N2MBW parameters between the study groups, with the higher results in the group with uncontrolled asthma ($p < 0.01$ for all N2MBW measurements, i.e. LCI, Scond, Sacin). Several peripheral airway parameters measured via IOS differed significantly between the study groups ($p < 0.01$ for AX, Fres, and $p = 0.02$ for R5–R20). However, there were no significant differences in the median R5 and X5 z-scores between the groups. The median exhaled NO value in children with uncontrolled asthma was higher than in children with controlled asthma; however, the difference was not statistically significant.

Diagnostic accuracy of peripheral airway measures for poor asthma control

ROC analysis was performed to identify the discriminative properties of the measurements in distinguishing between children with controlled and uncontrolled asthma (Table 3, Figure 1). Peripheral airway parameters, including AX, R5–R20, Fres, ventilation heterogeneity indices, and sReff, performed well, with disparate specificity and sensitivity. LCI, Sacin and Fres had the best performance metrics (AUC = 0.76, 0.73 and 0.74, respectively). It should be emphasised that Sacin had the highest sensitivity (0.85) for predicting poor asthma control among all the peripheral airway function measures; however, it had low specificity (0.54). In contrast, LCI and Fres had high specificity (LCI: 0.97 and Fres: 1.0) but low sensitivity (LCI: 0.46 and Fres: 0.38) for predicting control status. Compared with LCI and Sacin, Scond had slightly lower diagnostic accuracy for asthma control (AUC = 0.71), with low specificity (0.57), but high sensitivity (0.82) for predicting asthma control status.

Among all the IOS variables, Fres performed best. The results for AX and R5–R20 indicated good utility in distinguishing between children with controlled and un-

Table 1. Patient characteristics. Data are presented as median and IQR.

Parameter	Controlled asthma $n = 35$	Uncontrolled asthma $n = 29$	*P*-value
Age [years]‡	12 (7–17)	13 (6–17)	> 0.05
Male sex/whole group§	23/35	18/29	> 0.05
Height (%)‡	158 (145–170)	157 (147–163)	> 0.05
Weight (%)‡	50 (37–62)	50 (36–68)	> 0.05
BMI (%)‡	19 (17–23)	19 (17–24)	> 0.05
ACT score‡	25 (23–-25)	19 (18–19)	< 0.01
Daily corticosteroid dose (µg budesonide equivalent)	222	226,2	> 0.05
Inhaled corticosteroid and long-acting β agonist§	56% (13/23)	45% (9/20)	> 0.05
Inhaled corticosteroid and leukotriene antagonist§	4% (1/23)	5% (1/20)	> 0.05
GINA 1–2§	34% (12/35)	34% (10/29)	> 0.05
GINA 3§	46% (16/35)	41% (12/29)	> 0.05
GINA 4–5§	20% (7/35)	24% (7/29)	> 0.05

ACT – asthma Control Test, GINA – Global Initiative for Asthma, ‡U-Mann-Whitney test, §χ^2 test.

Table 2. Pulmonary function measurements and observed differences between study groups. All results are presented as *z*-scores, except R5-R20, AX, LCI, Scond and Sacin. Data are presented as median and IQR

Parameter	Controlled asthma *n* = 35	Uncontrolled asthma *n* = 29	*P*-value
FEV1	−0.04 (−1.3–0.53)	−1.24 (−1.92–(−0.06))	< 0.01
FVC	0.36 (−0.23–0.81)	−0.33 (−0.66–1.02)	> 0.05
FEV1/FVC %	−1.29 (−1.76–(−0.28))	−1.89 (−2.33–(−0.84))	0.03
RV	−0.46 (−1.8–0.31)	−0.9 (−1.97–0.635)	> 0.05
TLC	0.22 (−1.19–1.01)	−0.65 (−1.95–0.595)	> 0.05
RV/TLC ratio	−0.58 (−1.54–0.03)	−1.03 (−1.76–0.51)	> 0.05
sReff	2.11 (0.78–3.63)	3.64 (2.25–5.05)	0.01
R5	−0.12 (−0.54–0.33)	0.16 (−0.3–0.69)	> 0.05
R20	−0.34 (−0.68–0.21)	−0.2 (−0.57–0.18)	> 0.05
R5–R20 [kPa/l/s]	0.11 (0.05–0.19)	0.14 (0.12–0.24)	0.02
X5	0.13 (−0.32–0.63)	0.15 (−0.38–0.69)	> 0.05
AX [kPa/l]	0.68 (0.35–1.38)	1.22 (0.91–1.62)	< 0.01
Fres	0.69 (−0.12–1.24)	1.35 (0.64–1.96)	< 0.01
Scond	0.02 (0.02–0.03)	0.03 (0.02–0.05)	< 0.01
Sacin	0.06 (0.04–0.1)	0.11 (0.07–0.14)	< 0.01
LCI	6.25 (6–6.7)	6.78 (6.35–8.3)	< 0.01
FeNO [ppb]	27.75 (13–36)	30 (17.5–63.5)	> 0.05

FEV1 – forced expiratory volume in 1 s, FVC – forced vital capacity, RV – residual volume, TLC – total lung capacity, RV/TLC – ratio of residual volume to total lung capacity, sReff – specific airway resistance, R5 – resistance at 5 Hz, R20 – resistance at 20 Hz, R5–R20 – frequency dependence of resistance, X5 – reactance at 5 Hz, AX – area under the reactance curve, Fres – resonant frequency, Scond – conductive ventilation inhomogeneity, Sacin – acinar ventilation inhomogeneity, LCI – lung clearance index, FeNO – fractional exhaled nitric oxide. All variables compared by U-Mann-Whitney test.

Table 3. Diagnostic accuracy of peripheral airways function measurements. ROC analyses were performed for all variables in z-scores, except R5–-R20 and AX

Parameter	AUC	95% CI	Sensitivity	Specificity
sReff	0.68	0.55–0.82	0.46	0.80
AX	0.70	0.57–0.83	0.83	0.62
R5-R20	0.68	0.54–0.81	0.72	0.59
Fres	0.74	0.62–0.87	0.38	1.0
Scond	0.71	0.57–0.84	0.82	0.57
Sacin	0.73	0.61–0.86	0.85	0.54
LCI	0.76	0.63–0.88	0.46	0.97

sReff – specific airway resistance, R5–R20 – frequency dependence of resistance, AX – area under the curve of reactance between 5Hz and resonant frequency, Fres – resonant frequency, Scond – conductive ventilation inhomogeneity, Sacin – acinar ventilation inhomogeneity, LCI – lung clearance index, AUC – area under the curve, CI – confidence interval.

controlled asthma, with favourable sensitivity (AX: 0.83, R5–R20: 0.72) but low specificity (AX: 0.62, R5–R20: 0.59). The results for body plethysmography revealed that specific resistance had high specificity (0.8) but low sensitivity (0.46) for indicating asthma control (AUC = 0.68).

Discussion

This study highlights the utility of peripheral airway measures in the assessment of asthma control in children. Most of the evaluated parameters were significantly increased in children with uncontrolled asthma. LCI had the highest diagnostic accuracy for asthma control, which represents overall ventilation heterogeneity, and it was highly specific for uncontrolled asthma. Sacin was the most sensitive indicator of uncontrolled asthma among all the peripheral airway measures. This is in line with some recently published study outcomes. In a study by Keen *et al.*, increased Sacin values were found in children with uncontrolled asthma [20]. Ventilation het-

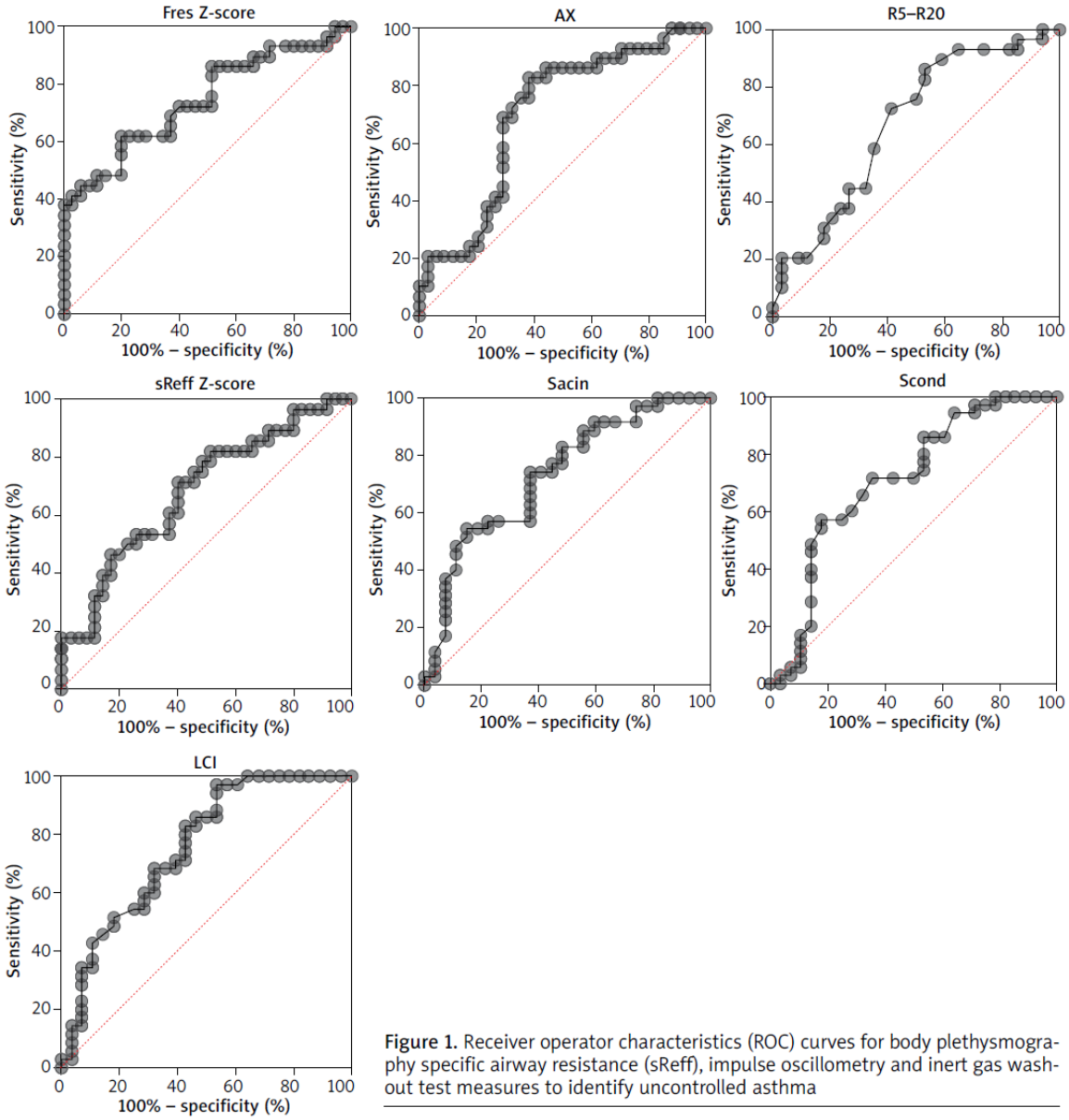


Figure 1. Receiver operator characteristics (ROC) curves for body plethysmography specific airway resistance (sReff), impulse oscillometry and inert gas washout test measures to identify uncontrolled asthma

erogeneity within the acinus positively correlated with alveolar exhaled NO concentration, which indicates the presence of inflammatory processes in this area of the lung and disease activity. These findings suggest that the peripherally located acinar zone is an important target for asthma therapy. The remaining N2MBW parameter – Scond, which represents the ventilation inhomogeneity within conductive airways – also had good sensitivity for uncontrolled asthma. These results are consistent with recent studies confirming the relationship between conductive airway disturbances and asthma control [8, 18]. According to the IOS measurements, Fres, AX and R5–R20 were significantly higher in children with uncontrolled asthma. The increase in Fres, AX, and R5–R20 in symptomatic patients may be related to an increase in peripheral airway tone and a decrease in lung compliance, which reflects increased stiffness in the lung tissue [19]. Lungs with decreased compliance have impaired capacitive energy storage and require high pressure to inflate. Resonance frequency provided the highest diagnostic accuracy among all IOS measures and high specificity for asthma control. This might suggest that children with good symptom control are likely to have a Fres in the normal range. On the contrary, AX and R5–R20 were highly sensitive for uncontrolled asthma. Distinctions in performance metrics between these parameters (i.e. Fres, AX,

and R5-R20), including sensitivity and specificity, might be related to the higher variability of Fres compared with AX. AX represents the integrated response of all frequencies between 5 Hz and Fres, while Fres reflects the response at a specific frequency. Therefore, AX is more sensitive than Fres in indicating asthma control status. In addition, the comparable performance of AX and R5–R20 indicates that they provide integrative information, as it has been suggested recently [19]. At equivalent airway pressures, stiffer peripheral airways have a smaller calibre, which increases the resistance to flow [8, 20, 21]. The results of this study did not indicate significant differences in z-scores for X5 or R5 between children with controlled and uncontrolled asthma. This observation is in line with recently published study outcomes that indicated the low utility of X5 and R5 for the evaluation of paediatric asthma [22, 23]. Specific airway resistance measured by body plethysmography is a promising diagnostic tool in the assessment of asthma control [24–26]. Mahut *et al*. reported a good correlation between peripheral airway function and asthma symptom burden [26]. In our study, sReff had moderate diagnostic accuracy and high specificity for poor asthma control. Although the additional value of air trapping – defined as abnormal RV/TLC in the assessment of asthma control in children was recently recognised by Korten *et al.* and Labbé *et al*., it is important to note that it is a relatively infrequently used clinical indicator of obstruction in the peripheral airways, and its presence indicates significantly exacerbated changes in this area [27–29]. In a study conducted by Postma *et al*. on adults with asthma, abnormal RV/TLC ratio had the lowest prevalence among all peripheral airway parameters (i.e. IOS and N2MBW indices, FEF25–75, and FVC via spirometry) evaluated as measures of peripheral airway dysfunction [30]. In our study, no significant differences were observed in air trapping between the two study groups; however, the prevalence of abnormal results was slightly higher in children with uncontrolled asthma compared with children with controlled asthma. Therefore, further research on a larger group of patients is needed to clarify RV/TLC utility in assessment of paediatric asthma. Our findings did not indicate differences in FeNO between the two study groups, which may have been related to the high prevalence of corticosteroid treatment in most children with controlled or uncontrolled asthma. Furthermore, a recent study has reported the low utility of FeNO in the assessment of asthma control in children [30].

The present cross-sectional study included a limited number of patients; therefore, the results must be interpreted with caution. However, the main findings of the study are in line with recent reports.

Conclusions

Among the evaluated peripheral airway parameters, LCI, Sacin and Fres had the best discriminative capacity for poor symptom control in children with asthma. However, none of the measures had ideal performance metrics or perfect sensitivity and specificity, suggesting that a combination of measures would be most effective. While body plethysmography had lower overall diagnostic accuracy for asthma control, specific airway resistance is a promising diagnostic tool in the assessment of children with asthma.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention, 2020. Available at: http://www.ginasthma.org/.
2. Zinellu E, Piras B, Ruzittu GGM, et al. Recent advances in inflammation and treatment of small airways in asthma. Int J Mol Sci 2019; 20: 2617.
3. Martin RJ. Therapeutic significance of distal airway inflammation in asthma. J Allergy Clin Immunol 2002; 109 (2 Suppl): S447-60.
4. Usmani OS, Singh D, Spinola M, et al. The prevalence of small airways disease in adult asthma. A systematic literature review. Respir Med 2016; 116: 19-27.
5. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. ERS Task Force on Respiratory Impedance Measurements. Eur Respir J 2003; 22: 1026-41.
6. Robinson PD, Latzin P, Ramsey KA, et al. ATS Assembly on Pediatrics. Preschool Multiple-Breath Washout Testing. An Official American Thoracic Society Technical Statement. Am J Respir Crit Care Med 2018; 197: e1-19.
7. Criée CP, Sorichter S, Smith HJ, et al. Working Group for Body Plethysmography of the German Society for Pneumology and Respiratory Care. Body plethysmography--its principles and clinical use. Respir Med 2011; 105: 959-71.
8. Smith CJ, Spaeder MC, Sorkness RL, et al. Disparate diagnostic accuracy of lung function tests as predictors of poor asthma control in children. J Asthma 2020; 57: 327-34.
9. Kjellberg S, Houltz BK, Zetterström O, et al. Clinical characteristics of adult asthma associated with small airway dysfunction. Respir Med 2016; 117: 92-102.
10. Nguyen JM, Holbrook JT, Wei CY, et al.; American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Validation and psychometric properties of the Asthma Control Questionnaire among children. J Allergy Clin Immunol 2014; 133: 91-7.
11. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller M, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. Eur Respir J 2022; 60: 2101499.
12. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al.; American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 602-15.
13. Komarow HD, Myles IA, Uzzaman A, et al. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children. Ann Allergy Asthma Immunol 2011; 106: 191-9.

14. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. Eur Respir J 2013; 41: 507-22.
15. King GG, Bates J, Berger KI, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. Eur Respir J 2020; 55: 1900753.
16. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J 2012; 40: 1324-43.
17. Zapletal A, Šamánek M, Paul T. Lung function in children and adolescents: methods, reference values. Prog Respir Res 1987; 22: 83-112.
18. Dencker M, Malmberg LP, Valind S, et al. Reference values for respiratory system impedance by using impulse oscillometry in children aged 2-11 years. Clin Physiol Funct Imaging 2006; 26: 247-50.
19. Anagnostopoulou P, Latzin P, Jensen R, et al. Normative data for multiple breath washout outcomes in school-aged Caucasian children. Eur Respir J 2020; 55: 1901302.
20. Keen C, Olin AC, Wennergren G, et al. Small airway function, exhaled NO and airway hyper-responsiveness in paediatric asthma. Respir Med 2011; 105: 1476-84.
21. Shi Y, Aledia AS, Tatavoosian AV, et al. Relating small airways to asthma control by using impulse oscillometry in children. J Allergy Clin Immunol 2012; 129: 671-8.
22. Knihtilä H, Kotaniemi-Syrjänen A, Pelkonen AS, et al. Sensitivity of newly defined impulse oscillometry indices in preschool children. Pediatr Pulmonol 2017; 52: 598-605.
23. Tirakitsoontorn P, Crookes M, Fregeau W, et al. Recognition of the peripheral airway impairment phenotype in children with well-controlled asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2018; 121: 692-8.
24. Mahut B, Trinquart L, Bokov P, et al. Lung function impairment evidenced by sequential specific airway resistance in childhood persistent asthma: a longitudinal study. J Asthma 2010; 47: 655-9.
25. Jerzyńska J, Janas A, Galica K, et al. Total specific airway resistance vs spirometry in asthma evaluation in children in a large real-life population. Ann Allergy Asthma Immunol 2015; 115: 272-6.
26. Mahut B, Trinquart L, Bokov P, et al. Relationships between specific airway resistance and forced expiratory flows in asthmatic children. PLoS One 2009; 4: e5270.
27. Korten I, Zacharasiewicz A, Bittkowski N, et al. Asthma control in children: body plethysmography in addition to spirometry. Pediatr Pulmonol 2019; 54: 1141-8.
28. Labbé G, Merlin E, Kauffman C, et al. Intéręt de la mesure des volumes pulmonaires par pléthysmographie corporelle dans le suivi de l'asthme de l'enfant [The role of lung volume measurements by plethysmography in the follow-up of asthma in children]. Rev Mal Respir 2010; 27: 42-8.
29. Postma DS, Brightling C, Baldi S, et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. Lancet Respir Med 2019; 7: 402-16.
30. Wang X, Tan X, Li Q. Effectiveness of fractional exhaled nitric oxide for asthma management in children: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Pulmonol 2020; 55: 1936-45.

5. Podsumowanie i wnioski

Publikacja pt. „Zastosowanie metody wypłukiwania gazów w diagnostyce czynnościowej płuc u dzieci”

Pierwsza publikacja ma charakter pracy poglądowej i dotyczy zastosowania metody wypłukiwania gazów w diagnostyce czynnościowej układu oddechowego u dzieci z przewlekłymi chorobami płuc, takimi jak mukowiscydoza, astma, pierwotna dyskineza rzęsek, dysplazja oskrzelowo-płucna oraz zarostowe zapalenie oskrzelików. W artykule omówiono podstawowe założenia metody, technikę jej wykonania oraz aktualny stan wiedzy na temat jej zastosowania w przewlekłych chorobach układu oddechowego.

Analiza dotychczasowych publikacji wskazuje, że metoda IGW jest przydatnym narzędziem diagnostycznym w ocenie dystrybucji wentylacji płuc u dzieci z przewlekłymi chorobami płuc. Badanie przeprowadzane jest podczas spokojnego oddychania, bez konieczności wykonywania natężonych manewrów oddechowych, co znacząco zwiększa możliwość jego zastosowania w ocenie czynnościowej układu oddechowego u najmłodszych pacjentów.

Z dostępnej literatury wynika, że w grupie pediatrycznej większe zastosowanie ma technika MBW niż technika SBW, z uwagi na jej wyższą powtarzalność. Metoda MBW charakteryzuje się wysoką czułością w wykrywaniu zmian czynnościowych układu oddechowego oraz powtarzalnością krótko- i długoterminową. Badania przeprowadzone u dzieci z mukowiscydozą wykazały, że czułość MBW jest porównywalna do tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości. U pacjentów pediatrycznych z astmą, MBW charakteryzuje się wyższą czułością niż badanie spirometryczne, szczególnie w wykrywaniu zmian na wczesnym etapie choroby.

Technika MBW pozwala na ocenę dystrybucji wentylacji zarówno w obwodowych oskrzelach, jak i w najdalej położonej strefie pęcherzykowej, co pozwala na lepsze zrozumienie patogenezy oraz występujących zaburzeń wentylacyjnych w astmie u dzieci. Na podstawie obserwacji u dzieci z dobrze kontrolowaną astmą wnioskowano, że przyczyną zaburzeń czynnościowych w obwodowych oskrzelach jest zarówno ich nadreaktywność, jak i remodeling. Występowanie zaburzeń jednorodności wentylacji w strefie pęcherzykowej u

dzieci jest rzadkim zjawiskiem. Natomiast u pacjentów dorosłych zmiany w tej lokalizacji stwierdzono w przypadku ciężkiego przebiegu choroby i jej zaostrzenia. W tej grupie pacjentów zaburzenia jednorodności wentylacji w strefie pęcherzykowej były głównym czynnikiem determinującym ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Wyniki pracy wskazują na istotne znaczenie strefy pęcherzykowej w przebiegu klinicznym astmy oraz sugerują jej związek z ciężkością przebiegu choroby.

Technika MBW wydaje się być przydatna w diagnostyce astmy wczesnodziecięcej. W grupie dzieci w wieku przedszkolnym z nawracającymi obturacjami oskrzeli, u których stwierdzono zaburzenia dystrybucji wentylacji płuc w obwodowych oskrzelach, wykazano wyższe ryzyko rozpoznania astmy w przyszłości.

Wyniki analizowanych prac podkreślają istotne znaczenie metody wypłukiwania gazów, szczególnie techniki MBW, w diagnostyce i monitorowaniu przewlekłych chorób układu oddechowego u dzieci. Badanie to nie tylko umożliwia wczesne wykrywanie zaburzeń czynnościowych, ale także dostarcza cennych informacji na temat patofizjologii chorób takich jak astma, co czyni je obiecującym narzędziem w ocenie klinicznej pacjentów pediatrycznych oraz personalizacji terapii.

Publikacja: „Peripheral airways involvement in children with asthma exacerbation"

Druga publikacja poświęcona jest ocenie stanu czynnościowego obwodowych dróg oddechowych u dzieci z zaostrzeniem astmy oraz astmą dobrze kontrolowaną. W badaniu wzięło udział 42 pacjentów: 22 z astmą kontrolowaną oraz 20 z zaostrzeniem astmy. Stan czynnościowy dróg oddechowych oceniono za pomocą IOS, N2MBW, FeNO, spirometrii i bodypletyzmografii.

Wyniki badania potwierdzają, że zmiany w obwodowej strefie układu oddechowego są istotnym czynnikiem determinującym zarówno upośledzenie drożności, jak i wzrost oporu dróg oddechowych u dzieci z astmą. Wykazano korelację pomiędzy parametrami obwodowych dróg oddechowych ocenianymi za pomocą IOS oraz N2MBW a wartością FEV1 i sReff.

Stan czynnościowy obwodowych dróg oddechowych ma istotny wpływ na ciężkość przebiegu astmy. W badaniu wykazano korelację pomiędzy nasileniem zaburzeń dystrybucji wentylacji a stopniem leczenia określonym według GINA score u pacjentów z dobrze

kontrolowaną chorobą. Sugeruje to także możliwość zastosowania metody N2MBW w ocenie ciężkości astmy u dzieci.

U wszystkich pacjentów z zaostrzeniem astmy wykazano istotne zaburzenia czynnościowe w obwodowych oskrzelach. Za znacznym nasileniem tych zmian przemawiało występowanie nawet u 1/3 z nich pułapki powietrznej, występującej w przypadku skrajnego zwężenia obwodowych oskrzeli.

Szczególnie istotnym wynikiem tego badania jest stwierdzenie zaburzeń dystrybucji wentylacji w strefie pęcherzykowej nawet u 76% dzieci z zaostrzeniem astmy, co potwierdza istotne znaczenie tej strefy układu oddechowego w obrazie klinicznym choroby.

Interesującą obserwacją jest fakt, że wszystkie parametry IOS oceniane w z-score, poza Fres, zarówno u dzieci z zaostrzeniem astmy, jak i astmą dobrze kontrolowaną pozostawały w granicach normy. Uzyskane wyniki potwierdzają spostrzeżenia innych badaczy, którzy sugerują większą przydatność w ocenie pacjentów pediatrycznych tzw. „nowych" wskaźników, takich jak AX, R5-R20 oraz Fres. Kolejnym ciekawym wynikiem tej pracy jest stwierdzenie pozytywnej korelacji pomiędzy parametrami AX (a nie R5-R20) oraz RV/TLC u pacjentów z zaostrzeniem astmy. Przyczyną tego zjawiska są prawdopodobnie zmiany w mechanicznych właściwościach układu oddechowego występujące w skrajnym zwężeniu obwodowych dróg oddechowych. W tym przypadku, impuls ciśnieniowy wywołuje wymuszony przepływ powietrza wyłącznie na odcinku, gdzie drożność oskrzeli jest zachowana, dlatego obliczony opór dróg oddechowych oraz wartość parametru R5-R20 może być niedoszacowana. Powstanie pułapki powietrznej skutkuje rozdęciem płuc wymagając zastosowania większego impulsu ciśnieniowego wprowadzającego układ oddechowy w stan bezwładności. W konsekwencji wzrasta więc wartość Fres oraz AX. Podsumowując, z uwagi na możliwość niedoszacowania wartości parametru R5-R20 w przypadku nasilonej obturacji oskrzeli, bardziej przydatnym w ocenie czynnościowej obwodowych dróg oddechowych jest parametr AX. Badanie dostarcza nowych informacji na temat zastosowania oscylometrycznych wskaźników obwodowej strefy układu oddechowego w ocenie klinicznej dzieci z astmą.

Podsumowując, wyniki badania dostarczają dowodów na istotną rolę obwodowych dróg oddechowych, w tym strefy pęcherzykowej, w ciężkości przebiegu astmy i jej zaostrzeniu. Uzyskane dane wskazują na konieczność dalszych badań nad wykorzystaniem wskaźników IOS

i N2MBW w diagnostyce i monitorowaniu astmy u dzieci oraz lepszym zrozumieniem mechanizmów prowadzących do braku kontroli objawów choroby.

Publikacja: „Diagnostic accuracy of peripheral lung function measurements in paediatric asthma control assessment: a pilot study"

W kolejnej pracy, stosując podobną metodologię badawczą jak w poprzednim badaniu, dokonano oceny wartości diagnostycznej wybranych parametrów czynnościowych obwodowych dróg oddechowych w kontekście kontroli astmy u dzieci. Badaniem objęto 64 pacjentów, w tym 29 z astmą niekontrolowaną oraz 35 z astmą kontrolowaną. Obie grupy nie różniły się istotnie pod względem parametrów demograficznych, takich jak wiek, wysokość i masa ciała. Nie wykazano również statystycznie istotnych różnic w zakresie stopnia ciężkości astmy, ocenionej na podstawie średnich dawek wziewnych glikokortykosteroidów oraz wyniku GINA score.

U dzieci z astmą niekontrolowaną wykazano bardziej nasilone zaburzenia czynnościowe obwodowych dróg oddechowych niż u dzieci z astmą kontrolowaną. Analiza wykazała istotne różnice w parametrach obwodowych dróg oddechowych ocenianych za pomocą IOS oraz N2MBW pomiędzy badanymi grupami. Chociaż, wartość parametru RV/TLC nie różniła się istotnie, wyższa częstość nieprawidłowych wartości RV/TLC występowała u pacjentów z astmą niekontrolowaną. W tej grupie odnotowano także istotnie wyższe wartości sReff. Podobnie jak w poprzednim badaniu, nie stwierdzono istotnych różnic w z-score dla parametrów R5 i X5.

Najwyższą wartość diagnostyczną w ocenie kontroli astmy uzyskano dla wskaźników: **LCI**, **Sacin** oraz **Fres**. Najwyższą czułość w wykrywaniu braku kontroli objawów choroby wykazano dla niejednorodności wentylacji płuc w strefie pęcherzykowej (parametr Sacin), natomiast najwyższą swoistość – dla parametrów LCI oraz Fres. Pozostałe parametry czynnościowe obwodowych dróg oddechowych, takie jak AX, R5-R20, Scond i sReff, miały niższą wartość diagnostyczną w identyfikacji braku kontroli astmy.

Wyniki badania wskazują, że parametr Sacin, charakteryzujący się wysoką czułością, może być przydatny w ocenie ryzyka braku kontroli astmy u dzieci z łagodnym przebiegiem choroby. Z kolei parametry o wysokiej swoistości, takie jak LCI i Fres, mogą mieć większe znaczenie w ocenie pacjentów z ciężką postacią astmy. Podwyższona wartość Sacin może wskazywać na astmę niekontrolowaną, natomiast prawidłowe wartości LCI oraz Fres sugerują dobrą kontrolę choroby.

W badaniu zastosowano metody diagnostyczne, umożliwiające ocenę mechanicznych właściwości tkanki płucnej, drożności dróg oddechowych oraz dystrybucji wentylacji płuc. Uzyskane różnice w zakresie czułości i swoistości poszczególnych parametrów sugerują, że ich łączna analiza w ocenie czynnościowej układu oddechowego może dostarczyć bardziej wiarygodnych wyników niż stosowanie pojedynczej metody diagnostycznej.

Wyniki badania podkreślają znaczenie szczegółowej oceny parametrów czynnościowych obwodowych dróg oddechowych w monitorowaniu kontroli astmy oraz ich potencjalną rolę w personalizacji leczenia, zwłaszcza u dzieci z różnym nasileniem choroby.

Podsumowanie

Podsumowując, w badaniach stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej dokonano oceny stanu czynnościowego obwodowej strefy układu oddechowego u dzieci z astmą, na różnych etapach kontroli choroby: astmą kontrolowaną, niekontrolowaną oraz zaostrzeniem astmy. Jedną z kluczowych zalet badania było zastosowanie wielu technik diagnostycznych w ocenie czynnościowej układu oddechowego, co umożliwiło zarówno kompleksową ocenę jego stanu, jak i porównanie poszczególnych metod pod kątem ich czułości i swoistości w identyfikacji astmy niekontrolowanej. Określono parametry odzwierciedlające stan czynnościowy obwodowej strefy układu oddechowego, które charakteryzowały się najwyższą czułością i swoistością dla braku kontroli astmy.

Po raz pierwszy oceniono zaburzenia wentylacji płuc u dzieci z zaostrzeniem astmy przy użyciu różnych technik czynnościowych. Wyniki badania wykazały obecność zmian nie tylko w obwodowych oskrzelach, ale również w strefie pęcherzykowej, co wskazuje na najdalej położoną strefę układu oddechowego jako potencjalny cel terapii astmy.

U dzieci z astmą dobrze kontrolowaną potwierdzono korelację pomiędzy nasileniem zmian w obwodowych drogach oddechowych a ciężkością przebiegu choroby. Wyniki sugerują, że metoda N2MBW stanowi cenne narzędzie w monitorowaniu pacjentów pediatrycznych z astmą.

Potwierdzono związek pomiędzy nasileniem zmian czynnościowych obwodowych dróg oddechowych a stopniem kontroli astmy u dzieci. Wyniki wskazują na istotną rolę zmian w tej lokalizacji w kontroli objawów choroby.

Ograniczeniem przedstawionych prac jest stosunkowo mała liczebność grupy badanej. Do badań włączono wyłącznie dzieci, które były w stanie prawidłowo wykonać testy czynnościowe układu oddechowego, co znacząco zmniejszyło liczebność uczestników. Niemniej jednak uzyskane wyniki pozostają zgodne z aktualnym stanem wiedzy naukowej.

Drugim ograniczeniem jest brak zastosowania wartości należnych dla parametrów, takich jak AX i R5-R20. Porównywano je w wartościach bezwzględnych, które mogą być zależne od wysokości, masy ciała oraz płci pacjenta. Chociaż dane antropometryczne w obu grupach były porównywalne, brak standaryzacji tych parametrów może mieć wpływ na uzyskane wyniki.

Kolejnym istotnym ograniczeniem jest brak oceny pacjentów w czasie, szczególnie dzieci z zaostrzeniem astmy. Analiza zmian w czasie mogłaby dostarczyć dodatkowych informacji o stanie czynnościowym obwodowych dróg oddechowych w tej populacji, co pozwoliłoby lepiej zrozumieć dynamikę tych procesów.

Wnioski:

1. Obwodowa strefa układu oddechowego odgrywa istotną rolę w przebiegu klinicznym astmy, a nasilenie zmian w tej lokalizacji koreluje zarówno z ciężkością choroby, jaki i stopniem kontroli objawów.
2. U dzieci z zaostrzeniem astmy wykazano zaburzenia dystrybucji wentylacji płuc nie tylko w strefie przewodzącej, ale również w strefie pęcherzykowej. Wyniki te wskazują na najdalej położone drogi oddechowe oraz strefę pęcherzykową jako potencjalny cel terapeutyczny w leczeniu astmy.
3. Wskaźnik klirensu płuc (LCI) jest przydatnym parametrem w ocenie ciężkości astmy i jej kontroli u dzieci.
4. Parametry LCI, Sacin oraz Fres wykazują najwyższą wartość diagnostyczną w identyfikacji pacjentów z brakiem kontroli objawów astmy.
5. Ze względu na złożoną patofizjologię obwodowych dróg oddechowych w przebiegu astmy oraz fakt, że każda z zastosowanych metod ocenia różne aspekty czynności układu oddechowego, integracja wyników różnych technik umożliwia bardziej kompleksową i wiarygodną ocenę obwodowych dróg oddechowych, niż analiza oparta na jednej metodzie.

Zgoda komisji bioetycznej

Komisja Bioetyczna
przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB/ 86 /2021

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym
w dniu 02 lipca 2021 r. po zapoznaniu się z wnioskiem:

Prof. dr hab.n.med.Marek Kulus,
I Katedra Pediatrii,
Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego
ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa

dotyczącym: wyrażenia opinii w sprawie badania pt. ."Rozwój alergii na orzeszki ziemne,sezam i orzechy drzewne u polskich dzieci z grupy wysokiego ryzyka alergii pokarmowej."

- Badanie może być prowadzone wyłącznie w okresie obowiązywania polisy ubezpieczeniowej.

wyraża następującą
opinię

- stwierdza, że jest ono dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi*.
- ~~stwierdza, że jest ono niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.*~~

Uwagi Komisji – *verte*

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) oraz Zarządzenie nr 56/2007 z dnia 15 października 2007r. w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.
Komisja działa zgodnie z zasadami GCP .

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz

*niepotrzebne skreślić

strona podpisowa do uchwały Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym nr KB/.....86..... z dnia 02 lipca 2021r.

1. Prof. dr hab. n.med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz .....
2. Dr hab. n. med. Tomasz Grzela .....
3. Dr hab. n. med. Andrea Horvath-Stolarczyk .....
4. Dr hab. n. med. Urszula Ambroziak .....
5. Dr hab. n.med. Maciej Siński .....
6. Dr hab. n. farm. Sylwia Flis .....
7. Prof. dr hab.n.med Tomasz Jakimowicz .....
8. Dr n. med. Leszek Kraj .....
9. Mec. Danuta Lewandowska .....
10. Dr n .farm. Agata Maciejczyk .....
11. Dr hab. n.med. Barbara Grzechocińska .....
12. Dr n. med. Artur Hącia OP .....
13. Mgr Anna Jasińska .....

Lista obecności
na posiedzeniu Komisji Bioetycznej
w dniu 02 lipca 2021

1. Prof. dr hab. n.med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz .....
2. Dr hab. n. med. Tomasz Grzela .....
3. Dr hab. n. med. Andrea Horvath-Stolarczyk .....
4. Dr hab. n. med. Urszula Ambroziak .....
5. Dr hab. n.med. Maciej Siński .....
6. Dr hab. n. farm. Sylwia Flis .....
7. Prof. dr hab.n.med Tomasz Jakimowicz .....
8. Dr n. med. Leszek Kraj .....
9. Mec. Danuta Lewandowska .....
10. Dr n .farm. Agata Maciejczyk .....
11. Dr hab. n.med. Barbara Grzechocińska .....
12. Dr n. med. Artur Hącia OP .....
13. Mgr Anna Jasińska .....
14. Iwona Siudalska .....

SKŁAD OSOBOWY KOMISJI BIOETYCZNEJ
przy WARSZAWSKIM UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM, ul. Żwirki i Wigury 61
w dniu 02 lipca 2021r.

1. Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma Kozakiewicz-Przewodnicząca KB
   Katedra i Klinika Neurologii
   ul. Banacha 1a,
   02-097 Warszawa
   specjalizacja: neurologia

2. Dr hab. n.med. Tomasz Grzela
   Katedra i Zakład Histologii i Embriologii
   ul. Chałubińskiego 5,
   02-004 Warszawa
   specjalizacja: chirurgia i immunologia

3. Dr hab. n. med. Andrea Horvath-Stolarczyk
   Klinika Pediatrii
   ul. Żwirki I Wigury 63a,
   02-091 Warszawa
   specjalizacja: pediatria

4. Dr hab. n. farm. Sylwia Flis
   Zakład Farmakologii
   ul. Chełmska 30/34
   00-725 Warszawa
   specjalizacja: biolog, n. farmaceutyczne

5. Mec. Danuta Lewandowska-nieobecna
   specjalizacja: prawnik

6. Dr hab. n. med. Barbara Grzechocińska
   I Klinika Położnictwa i Ginekologii
   Pl. Starynkiewicza 1/3
   02-015 Warszawa
   Specjalizacja: ginekolog

7. Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Tomasz Jakimowicz-nieobecny
   Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej,
   Naczyniowej i Transplantacyjnej
   ul. Banacha 1a
   02-097 Warszawa
   Specjalizacja: chirurgia ogólna, chirurgia naczyniowa, transplantologia kliniczna

8. Dr hab. n. med. Maciej Siński
   Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii
   ul. Banacha 1a,
   02-097 Warszawa
   specjalizacja: kardiologia, choroby wewnętrzne

9. Dr n. farm. Agata Maciejczyk
   Specjalizacja: farmaceutka

10. Dr n. med., dr n. teol. Artur Hącia
    Kolegium Fizjologiczno-Teologiczne OO. Dominikanów w Krakowie
    Mazowiecki Szpital Wojewódzki „Drewnica"
    ul. Rychlińskiego1,
    05-091 Ząbki
    specjalizacja: psychiatria, duchowny

11. Dr n. med. Leszek Kraj
    Klinika Onkologii,
    ul. Banacha 1a,
    02-097 Warszawa
    specjalizacja: onkologia kliniczna,

12. Dr hab. n. med. Urszula Ambroziak-nieobecna
    Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii
    ul. Banacha 1a,
    02-097 Warszawa
    specjalizacja: endokrynologia, choroby wewnętrzne

13. Mgr Anna Jasińska
    specjalizacja: pielęgniarka

14. inż. Iwona Siudalska -sekretarz
    Sekretariat Komisji Bioetycznej
    Tel.22 5720303
    ul. ul. Żwirki I Wigury 61,
    02-091 Warszawa

Oświadczenia współautorów publikacji

Warszawa, 7.03.2025
(miejscowość, data)

prof. dr hab. n. med. Marek Kulus
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Peripheral airways involvement in children with asthma exacerbation. Wawszczak M, Kulus M, Peradzyńska J. Clin Respir J. 2022 Feb;16(2):97-104. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:
przygotowanie koncepcji, recenzja

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.
Wkład Marii Wawszczak w powstawanie publikacji określam jako 70 %,
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)
obejmował on: przygotowanie koncepcji, metodyki, wykonanie badań, interpretacja wyników
(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr. Marii Wawszczak
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

KIEROWNIK KLINIKI
Prof. dr hab. med. Marek Kulus
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 7.03.2025
(miejscowość, data)

prof. dr hab. n. med. Marek Kulus
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Diagnostic accuracy of peripheral lung function measurements in paediatric asthma control assessment: a pilot study. Wawszczak M, Kulus M, Peradzyńska J. Postepy Dermatol Alergol. 2023 Dec;40(6):772-778 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:
przygotowanie koncepcji, recenzja

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.
Wkład Maria Wawszczak (imię i nazwisko kandydata do stopnia) w powstawanie publikacji określam jako 70 %,
obejmował on: przygotowanie koncepcji, metodyki, wykonanie badań, interpretacja wyników
(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr Marii Wawszczak
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

KIEROWNIK KLINIKI
Prof. dr hab. med. Marek Kulus
(podpis oświadczającego)

WARSZAWA 28.02.25
(miejscowość, data)

JOANNA PERADZYŃSKA
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Peripheral airways involvement in children with asthma exacerbation. Wawszczak M, Kulus M, Peradzyńska J. Clin Respir J. 2022 Feb;16(2):97-104. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:
przygotowanie koncepcji, interpretacja wyników

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 25 %.
Wkład MARIA WAWSZCZAK w powstawanie publikacji określam jako 70 %,
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)
obejmował on: przygotowanie koncepcji, metodyki, wykonanie badań, interpretacja wyników
(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr MARIA WAWSZCZAK
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Joanna Peradzyńska
(podpis oświadczającego)

WARSZAWA 28.02.25
(miejscowość, data)

JOANNA PERADZYŃSKA
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Diagnostic accuracy of peripheral lung function measurements in paediatric asthma control assessment: a pilot study. Wawszczak M, Kulus M, Peradzyńska J. Postepy Dermatol Alergol. 2023 Dec;40(6):772-778 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:
przygotowanie koncepcji, metodyki, wykonanie badań, interpretacja wyników

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 25 %.
Wkład MARIA WAWSZCZAK w powstawanie publikacji określam jako 70 %,
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)
obejmował on: przygotowanie koncepcji, metodyki wykonanie badań, interpretacja wyników
(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr. MARIA WAWSZCZAK
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Joanna Peradzyńska
(podpis oświadczającego)

WARSZAWA 28.02.15
(miejscowość, data)

JOANNA PERADZYŃSKA
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Zastosowanie metody wypłukiwania gazów w diagnostyce czynnościowej płuc u dzieci. Wawszczak M, Peradzyńska J. PEDIATRIA POLSKA 2017; 92(5): 588-593.oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie koncepcji, interpretacja wyników

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 25 %.
Wkład MARTA WAWSZCZAK w powstawanie publikacji określam jako 70 %,
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)
obejmował on: przygotowanie koncepcji, metodyki, zbiór danych, interpretacja wyników
(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr MARTA WAWSZCZAK
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Joanna Peradzyńska
(podpis oświadczającego)

Piśmiennictwo:

1 GINA 2024. Global Iniative for Asthma Management.

2 Hopp RJ, Wilson MC, Pasha MA. Small Airway Disease in Pediatric Asthma: the Who, What, When, Where, Why, and How to Remediate. A Review and Commentary. Clin Rev Allergy Immunol. 2022 Feb;62(1):145-159.

3 Hamid Q. Pathogenesis of small airways in asthma. Respiration. 2012;84(1):4-11.

4 Postma DS, Brightling C, Baldi S, Van den Berge M, Fabbri LM, Gagnatelli A, Papi A, Van der Molen T, Rabe KF, Siddiqui S, Singh D, Nicolini G, Kraft M; ATLANTIS study group. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. Lancet Respir Med. 2019 May;7(5):402-416.

5 Thompson BR, Douglass JA, Ellis MJ, Kelly VJ, O'Hehir RE, King GG, Verbanck S. Peripheral lung function in patients with stable and unstable asthma. J Allergy Clin Immunol. 2013 May;131(5):1322-8.

6 Malmström K, Lohi J, Sajantila A, Jahnsen FL, Kajosaari M, Sarna S, Mäkelä MJ. Immunohistology and remodeling in fatal pediatric and adolescent asthma. Respir Res. 2017 May 16;18(1):94.

7 Nuttall AG, Beardsmore CS, Gaillard EA. Ventilation heterogeneity in children with severe asthma. Eur J Pediatr. 2021 Nov;180(11):3399-3404.

8 Keen C, Olin AC, Wennergren G, Gustafsson P. Small airway function, exhaled NO and airway hyper-responsiveness in paediatric asthma. Respir Med. 2011 Oct;105(10):1476-84.

9 Shi Y, Aledia AS, Tatavoosian AV, Vijayalakshmi S, Galant SP, George SC. Relating small airways to asthma control by using impulse oscillometry in children. J Allergy Clin Immunol. 2012 Mar;129(3):671-8.

10 Galant SP, Morphew T. Adding oscillometry to spirometry in guidelines better identifies uncontrolled asthma, future exacerbations, and potential targeted therapy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2024 Jan;132(1):21-29.

11 Shin YH, Hwang J, Kwon R, Lee SW, Kim MS; GBD 2019 Allergic Disorders Collaborators; Shin JI, Yon DK. Global, regional, and national burden of allergic disorders and their risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Allergy. 2023 Aug;78(8):2232-2254.

12 GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222.

13 Samoliński B, Raciborski F, Tomaszewska A, et al. Częstość występowania objawów nieżytów nosa i astmy w Polsce – badania ECAP. Doniesienia wstępne. Fam Med 2007; 9:596-601.

14 Uncontrolled Asthma Among Children With Current Asthma, 2018–2020 www. cdc.gov

15 Mogensen I, Hallberg J, Ekström S, Bergström A, Melén E, Kull I. Uncontrolled asthma from childhood to young adulthood associates with airflow obstruction. ERJ Open Res. 2021 Oct 18;7(4):00179-2021.

16 Krenke K, Kulus M. Pulmonologia dziecięca. PZWL Warszawa 2018;1:8-9.

17 Paiva M. Gas transport in the human lung. J Appl Physiol. 1973 Sep;35(3):401-10.

18 Hoag JM. Project in the study of chronic obstructive lung disease. J Am Osteopath Assoc. 1970;69(10):1031–1033.

19 Usmani OS, Singh D, Spinola M, Bizzi A, Barnes PJ. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review. Respir Med. 2016 Jul;116:19-27.

20 Carroll N, Cooke C, James A. The distribution of eosinophils and lymphocytes in the large and small airways of asthmatics. Eur Respir J 1997; 10: 292–300.

21 Kuyper LM, Pare PD, Hogg JC, et al. Characterization of airway plugging in fatal asthma. Am J Med 2003; 115: 6–11.

22 Aikawa T, Shimura S, Sasaki H, et al. Marked goblet cell hyperplasia with mucus accumulation in the airways of patients who died of severe acute asthma attack. Chest 1992; 101:916–921.

23 Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, et al. Inflammation of small airways in asthma. J Allergy Clin Immunol 1997;100:44–51.

24 Carroll N, Cooke C, James A: The distribution of eosinophils and lymphocytes in the large and small airways of asthmatics. Eur Respir J 1997;10:292–300.

25 Hamid QA: Peripheral inflammation is more important than central inflammation. Respir Med 1997;91(suppl A):11–12.

26 Haley KJ, Sunday ME, Wiggs BR, Kozakewich HP, Reilly JJ, Mentzer SJ, Sugarbaker DJ, Doerschuk CM, Drazen JM: Inflammatory cell distribution within and along asthmatic airways. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:565–572.

27 Mauad T, Silva LF, Santos MA, et al. Abnormal alveolar attachments with decreased elastic fiber content in distal lung in fatal asthma. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 857–862.
28 Kraft M, Martin RJ, Wilson S, et al. Lymphocyte and eosinophil influx into alveolar tissue in nocturnal asthma. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:228–234.
29 Wagner EM, Liu MC, Weinmann GG, Permutt S, Bleecker ER: Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. Am Rev Respir Dis 1990;141:584–588.
30 Yanai M, Sekizawa K, Ohrui T, Sasaki H, Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. J Appl Physiol (1985) 1992;72(3):1016–1023.
31 Wagner EM, Liu MC, Weinmann GG, Permutt S, Bleecker ER. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. Am Rev Respir Dis. 1990;141(3):584–588.
32 Wagner EM, Bleecker ER, Permutt S, Liu MC. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. Am J Respir Crit Care Med. 1998 Feb;157(2):447-52.
33 Yamauchi Y, Kohyama T, Jo T, Nagase T. Dynamic change in respiratory resistance during inspiratory and expiratory phases of tidal breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;7:259-69.
34 Castro M, Fain SB, Hoffman EA, Gierada DS, Erzurum SC, Wenzel S; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Lung imaging in asthmatic patients: the picture is clearer. J Allergy Clin Immunol. 2011 Sep;128(3):467-78.
35 Samee S, Altes T, Powers P, de Lange EE, Knight-Scott J, Rakes G, Mugler JP 3rd, Ciambotti JM, Alford BA, Brookeman JR, Platts-Mills TA. Imaging the lungs in asthmatic patients by using hyperpolarized helium-3 magnetic resonance: assessment of response to methacholine and exercise challenge. J Allergy Clin Immunol. 2003 Jun;111(6):1205-11.
36 Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, Cooper BG, Culver B, Derom E, Hall GL, Hallstrand TS, Leuppi JD, MacIntyre N, McCormack M, Rosenfeld M, Swenson ER. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. Eur Respir J. 2022 Jul 13;60(1):2101499.
37 Studnicka M, Frischer T, Neumann M. Determinants of reproducibility of lung function tests in children aged 7 to 10 years. Pediatr Pulmonol. 1998 Apr;25(4):238-43.
38 "European Respiratory Society/American Thoracic Society technical statement: standardisation of the measurement of lung volumes, 2023 update." N.R. Bhakta, A.

McGowan, K.A. Ramsey, et al. Eur Respir J 2023; 62: 2201519. Eur Respir J. 2023 Nov 29;62(5):2251519.

39 Thamrin C, Robinson PD, Farah CS, King GG; authors of the ERS Technical Standards for Respiratory Oscillometry. Technical standards for respiratory oscillometry and bronchodilator response cut-offs. Eur Respir J. 2022 Mar 3;59(3):2102663.

40 Galant SP, Komarow HD, Shin HW, Siddiqui S, Lipworth BJ. The case for impulse oscillometry in the management of asthma in children and adults. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017 Jun;118(6):664-671.

41 Robinson PD, Goldman MD, Gustafsson PM. Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respiratory disease. Respiration. 2009;78(3):339-55.

42 Horváth I, Barnes PJ, Loukides S, Sterk PJ, Högman M, Olin AC, Amann A, Antus B, Baraldi E, Bikov A, Boots AW, Bos LD, Brinkman P, Bucca C, Carpagnano GE, Corradi M, Cristescu S, de Jongste JC, Dinh-Xuan AT, Dompeling E, Fens N, Fowler S, Hohlfeld JM, Holz O, Jöbsis Q, Van De Kant K, Knobel HH, Kostikas K, Lehtimäki L, Lundberg J, Montuschi P, Van Muylem A, Pennazza G, Reinhold P, Ricciardolo FLM, Rosias P, Santonico M, van der Schee MP, van Schooten FJ, Spanevello A, Tonia T, Vink TJ. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. Eur Respir J. 2017 Apr 26;49(4):1600965.

43 Tirakitsoontorn P, Crookes M, Fregeau W, Pabelonio N, Morphew T, Shin HW, Galant SP. Recognition of the peripheral airway impairment phenotype in children with well-controlled asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018 Dec;121(6):692-698.

44 Sonnappa S, Bastardo CM, Wade A, Saglani S, McKenzie SA, Bush A, Aurora P. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. J Allergy Clin Immunol. 2010 Sep;126(3):519-26.e1-7.

45 Knihtilä HM, Stubbs BJ, Carey VJ, Laranjo N, Zeiger RS, Bacharier LB, O'Connor GT, Weiss ST, Litonjua AA. Preschool impulse oscillometry predicts active asthma and impaired lung function at school age. J Allergy Clin Immunol. 2024 Jan 18:S0091-6749(24)00034-4.

46 Macleod KA, Horsley AR, Bell NJ, Greening AP, Innes JA, Cunningham S. Ventilation heterogeneity in children with well controlled asthma with normal spirometry indicates residual airways disease. Thorax. 2009 Jan;64(1):33-7.

47 Gustafsson PM. Peripheral airway involvement in CF and asthma compared by inert gas washout. Pediatr Pulmonol. 2007 Feb;42(2):168-76.

48 Shi Y, Aledia AS, Galant SP, George SC. Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children. J Allergy Clin Immunol. 2013 Mar;131(3):718-23.

49 Schulze J, Biedebach S, Christmann M, Herrmann E, Voss S, Zielen S. Impulse Oscillometry as a Predictor of Asthma Exacerbations in Young Children. Respiration. 2016;91(2):107-14.

50 Batmaz SB, Kuyucu S, Arıkoglu T, Tezol O, Aydogdu A. Impulse oscillometry in acute and stable asthmatic children: a comparison with spirometry. J Asthma. 2016;53(2):179-86.

51 Irving S, Fleming L, Ahmad F, Biggart E, Bingham Y, Cook J, Hall P, Jamalzadeh A, Nagakumar P, Bossley C, Gupta A, Macleod K, Saglani S, Bush A. Lung clearance index and steroid response in pediatric severe asthma. Pediatr Pulmonol. 2020 Apr;55(4):890-898.

52 Knihtilä H, Kotaniemi-Syrjänen A, Mäkelä MJ, Bondestam J, Pelkonen AS, Malmberg LP. Preschool oscillometry and lung function at adolescence in asthmatic children. Pediatr Pulmonol. 2015 Dec;50(12):1205-13.

53 Galant SP, Morphew T. In young children with asthma, obesity and uncontrolled disease are highly associated with peripheral airway impairment. Ann Allergy Asthma Immunol. 2023 Apr;130(4):494-499.

54 Zhang L, Fu Z, Deng H, Xie Q, Wu W. Identification and treatment of persistent small airway dysfunction in paediatric patients with asthma: a retrospective cohort study. BMC Pulm Med. 2024 Feb 23;24(1):94.

55 Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 1497-504.

56 Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. Eur Respir J 1998; 12: 1346-53.

57 Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE, Boudreau RJ. Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone: a cross-over study in healthy volunteers. Chest 2002; 122: 510-6.

58 Usmani OS. Treating the small airways. Respiration 2012; 84: 441-53.

59 Galant SP, Morphew T. Adding oscillometry to spirometry in guidelines better identifies uncontrolled asthma, future exacerbations, and potential targeted therapy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2024 Jan;132(1):21-29.

60 Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MS, Zheng J, Stocks J; ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J. 2012 Dec;40(6):1324-43.

61 Zapletal A, Šamánek M, Paul T. Lung function in children and adolescents: methods, reference values. Prog Respir Res. 1987;22.

62 Dencker M, Malmberg LP, Valind S, Thorsson O, Karlsson MK, Pelkonen A, Pohjanpalo A, Haahtela T, Turpeinen M, Wollmer P. Reference values for respiratory system impedance by using impulse oscillometry in children aged 2-11 years. Clin Physiol Funct Imaging. 2006 Jul;26(4):247-50.

63 Anagnostopoulou P, Latzin P, Jensen R, Stahl M, Harper A, Yammine S, Usemann J, Foong RE, Spycher B, Hall GL, Singer F, Stanojevic S, Mall MA, Ratjen F, Ramsey KA. Normative data for multiple breath washout outcomes in school-aged Caucasian children. Eur Respir J. 2020 Apr 3;55(4):1901302.