

**lek. Dominika Siwik**

**„Ocena zmian w badaniach obrazowych układu oddechowego  
i czynności płuc u chorych z niewydolnością serca”**

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

Promotor: dr hab. n. med. Marta Dąbrowska

Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2023 r.

**Słowa kluczowe:** przewlekła niewydolność serca, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, tomografia komputerowa, badanie ultrasonograficzne płuc, badania czynnościowe układu oddechowego, spirometria, pletyzmografia, współczynnik transferu płucnego dla tlenku węgla

**Keywords:** chronic heart failure, heart failure with preserved ejection fraction, computed tomography, lung ultrasonography, pulmonary function tests, spirometry, body plethysmography, lung transfer factor for carbon monoxide

Praca powstała w ramach projektu „TIME 2 MUW doskonałość  
dydaktyczna szansą rozwoju Warszawskiego Uniwersytetu  
Medycznego” współfinansowanego z Europejskiego Funduszu  
Społecznego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja  
Rozwój na lata 2014-2020, numer umowy o dofinansowanie:  
POWR.03.05.00-00-Z040/18-00.

## *Podziękowania*

*W tym miejscu chciałabym z całego serca podziękować mojej  
Pani Promotor dr hab. Marcie Dąbrowskiej  
za przepiękną współpracę, cierpliwość i opiekę w trakcie całej mojej  
doktoranckiej podróży oraz za przekazaną mi wiedzę i wsparcie,  
bez których niniejsza praca doktorska by nie powstała.*

*Szczególne podziękowania składam moim rodzicom,  
którzy zakrzewili we mnie potrzebę nieustannego rozwoju,  
wspierając mnie przy tym przez całe życie zarówno  
w tych lepszych, jak i gorszych momentach,  
a także ukochanemu Michałowi,  
który wykazał się ogromną cierpliwością, zrozumieniem i miłością,  
dodając mi otuchy aż do momentu postawienia  
ostatniej kropki w rozprawie.*

## SPIS TREŚCI

Spis rycin .....	7
Spis tabel.....	8
Wykaz stosowanych skrótów.....	9
Streszczenie w języku polskim .....	11
Streszczenie w języku angielskim .....	14
1. Wstęp .....	17
1.1. Definicja i epidemiologia niewydolności serca .....	17
1.2. Klasyfikacje niewydolności serca.....	18
1.2.1. Ze względu na wartości frakcji wyrzutowej lewej komory ocenianej w badaniu echokardiograficznym.....	18
1.2.2. Ze względu na stopień zaawansowania choroby .....	19
1.2.3. Ze względu na nasilenie objawów niewydolności serca .....	20
1.3. Diagnostyka niewydolności serca.....	21
1.4. Niewydolność serca a układ oddechowy .....	25
1.4.1. Objawy kliniczne – podobieństwa i różnice .....	25
1.4.2. Wpływ niewydolności serca na płuca - patofizjologia .....	27
1.4.3. Wpływ niewydolności serca na czynność układu oddechowego .....	31
1.4.3.1. Spirometria .....	31
1.4.3.2. Bodypletyzmografia.....	33
1.4.3.3. Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla .....	33
1.4.3.4. Badania wysiłkowe .....	34
1.4.4. Wpływ niewydolności serca na zmiany widoczne w badaniach obrazowych płuc.....	35
1.4.4.1. Radiogram klatki piersiowej.....	35
1.4.4.2. Tomografia komputerowa klatki piersiowej.....	39
1.4.4.3. Badanie ultrasonograficzne płuc.....	42

2.	Materiały i metody.....	45
2.1.	Projekt badania .....	45
2.2.	Założenia i cele pracy .....	45
2.2.1.	Cel główny .....	46
2.2.2.	Cele szczegółowe.....	46
2.3.	Pacjenci.....	47
2.4.	Metodologia badań .....	48
2.5.	Definicje .....	49
2.6.	Analiza statystyczna .....	51
3.	Wyniki badań.....	53
3.1.	Charakterystyka grupy .....	53
3.2.	Choroby współistniejące.....	53
3.3.	Choroby układu oddechowego współistniejące u pacjentów z niewydolnością serca.....	55
3.4.	Objawy podmiotowe i przedmiotowe u pacjentów z niewydolnością serca .....	56
3.5.	Nieprawidłowe zmiany miąższu płucnego w tomografii komputerowej .....	59
3.6.	Zmiany w ultrasonografii płuc.....	62
3.7.	Zmiany w badaniach czynnościowych płuc. ....	64
4.	Dyskusja .....	66
5.	Wnioski.....	74
6.	Opinia komisji bioetycznej.....	75
7.	Piśmiennictwo.....	76

## Spis rycin

Rycina 1. Podział niewydolności serca (NS) ze względu na frakcję wyrzutową lewej komory .....	19
Rycina 2. Podział NS ze względu na stopień zaawansowania choroby. ....	20
Rycina 3. Klasyfikacja NYHA. ....	20
Rycina 4. Uproszczony algorytm rozpoznawania NS .....	22
Rycina 5. Badania pomocnicze w rozpoznawaniu NS .....	24
Rycina 6. Objawy podmiotowe u pacjentów z NS .....	25
Rycina 7. Objawy przedmiotowe u pacjentów z NS .....	26
Rycina 8. Uproszczony schemat pęcherzyka płucnego i bariery pęcherzykowo-włośniczkowej .....	29
Rycina 9. Zmiany w płucach zachodzące w przebiegu NS. ....	30
Rycina 10. Obraz radiologiczny płuc u pacjenta z NS .....	36
Rycina 11. Schemat pomiaru szypuły naczyniowej .....	37
Rycina 12. RTG klatki piersiowej pacjenta z NS przedstawiające pomiar szypuły naczyniowej .....	37
Rycina 13. RTG klatki piersiowej przedstawiający zmiany w płucach wskazujące na obrzęk śródmiąższowo-pęcherzykowy .....	38
Rycina 14. Obrzęk płuc widoczny na RTG klatki piersiowej. ....	38
Rycina 15. Następujące po sobie stadia NS w zależności od wartości ciśnienia zaklinowania tętnicy płucnej.....	38
Rycina 16. Zacienienia typu matowego szkła, pogrubienie przegród międzyzrazikowych oraz niewielka ilość płynu w obu jamach opłucnej widoczne w TK klatki piersiowej.....	40
Rycina 17. Nierównomiernie podwyższona gęstość miąższu płucnego, zaznaczenie szczelin międzypłatowych i niewielka ilość płynu w obu jamach opłucnowych widoczne w obrazie TK klatki piersiowej.....	40
Rycina 18. Poszerzenie pnia płucnego, płyn w obu jamach opłucnowych i powiększenie węzłów chłonnych podostrogowych (gr. 7) widoczne w TK klatki piersiowej. ....	41
Rycina 19. Porównanie zmian widocznych w RTG i TK klatki piersiowej w kolejnych stadiach zaawansowania NS .....	41
Rycina 20. Linie B widoczne w USG płuc .....	42
Rycina 21. Zespół śródmiąższowo-pęcherzykowy w USG płuc.....	43
Rycina 22. Płyn w jamie opłucnej widoczny w badaniu USG. ....	44

Rycina 23. Schemat projektu badania. ....	45
Rycina 24. Schemat przedstawiający kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania..	47
Rycina 25. Lista potencjalnych zmian płucnych wtórnych do NS możliwych do stwierdzenia w TK klatki piersiowej .....	51
Rycina 26. Uproszczony schemat przedstawiający metodologię badania.....	52
Rycina 27. Współistniejące choroby układu oddechowego u pacjentów z NS.....	55
Rycina 28. Obwodowe, podopłucnowe zmiany siateczkowe u chorej z IPF .....	55
Rycina 29. Rozstrzenie oskrzeli widoczne w obrazie TK klatki piersiowej. ....	56
Rycina 30. Korelacja między wartością FVC%N a stężeniem NTproBNP .....	61
Rycina 31. Korelacja między wartością TLCO%N a stężeniem NTproBNP .....	61
Rycina 32. Korelacja między sumą zmian stwierdzanych w TK a stężeniem NTproBNP.....	62
Rycina 33. Korelacja między wymiarem żyły głównej dolnej mierzonej w USG płuc a sumą zmian stwierdzanych w TK klatki piersiowej .....	63

### Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka grupy .....	54
Tabela 2. Choroby współistniejące u pacjentów z NS. ....	54
Tabela 3. Choroby układu oddechowego u pacjentów z NS. ....	56
Tabela 4. Objawy podmiotowe zgłaszane przez pacjentów z NS. ....	57
Tabela 5. Objawy przedmiotowe występujące u pacjentów z NS.....	58
Tabela 6. Podstawowe wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów z NS.....	59
Tabela 7. Wartości parametrów gazometrii krwi tętnicznej u pacjentów z NS.....	59
Tabela 8. Nieprawidłowe zmiany stwierdzane w miększu płucnym u pacjentów z NS.....	60
Tabela 9. Korelacje Spearmana między frakcją wyrzutową lewej komory i stężeniem NTproBNP a sumą zmian w TK oraz wartościami badań czynnościowych. ....	61
Tabela 10. Zmiany w USG płuc u pacjentów z NS.....	63
Tabela 11. Korelacja pomiędzy nasileniem zmian w USG płuc a sumą zmian w TK klatki piersiowej.....	63
Tabela 12. Wartości parametrów badań czynnościowych układu oddechowego u pacjentów z NS. ....	65
Tabela 13. Korelacja wybranych parametrów czynnościowych układu oddechowego i sumy zmian strukturalnych obecnych w TK z przekrojem lewego przedsionka w badaniu ECHO serca, wymiarem żyły głównej dolnej mierzonym w USG płuc i stężeniem NTproBNP u chorych z HFpEF. ....	65



## Wykaz stosowanych skrótów

<b>skrót</b>	<i>wyjaśnienie j. angielski</i> <i>wyjaśnienie j. polski</i>
<b>ACC</b>	<i>American College of Cardiology</i>
<b>AHA</b>	<i>American Heart Association</i>
<b>CO</b>	<i>Cardiac Output</i> Pojemność minutowa serca
<b>CPET</b>	<i>Cardio-pulmonary Exercise Test</i> Sercowo-płuczny test wysiłkowy
<b>DGN</b>	Dolna granica normy
<b>ESC</b>	<i>European Society of Cardiology</i>
<b>FeNO</b>	<i>Fractional exhaled nitric oxide</i> Pomiar cząsteczek liczby tlenku azotu w powietrzu wydychanym
<b>FEV<sub>1</sub></b>	<i>Forced expiratory volume in one second</i> Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
<b>FVC</b>	<i>Forced expiratory capacity</i> Natężona pojemność życiowa płuc
<b>GER</b>	<i>Gastroesophageal reflux</i> Refluks żołądkowo-przełykowy
<b>HFimpEF</b>	<i>Heart failure with improved ejection fraction</i> Niewydolność z serca z poprawą frakcji wyrzutowej
<b>HFmrEF</b>	<i>Heart failure with mildly reduced ejection fraction</i> Niewydolność serca z łagodnie zmniejszoną frakcją wyrzutową
<b>HFpEF</b>	<i>Heart failure with preserved ejection fraction</i> Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową
<b>HFrEF</b>	<i>Heart failure with reduced ejection fraction</i> Niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową
<b>HH</b>	<i>Hiatal hernia</i> Przepuklina rozworu przełykowego
<b>ILD</b>	<i>Interstitial lung disease</i> Choroby śródmiąższowe płuc
<b>IPF</b>	<i>Idiopathic pulmonary fibrosis</i> Samoistne włóknienie płuc

<b>IVC</b>	<i>Inferior Vena Cava</i> Żyła główna dolna
<b>LV</b>	<i>Left ventricle</i> Lewa komora serca
<b>LVEF</b>	<i>Left ventricle ejection fraction</i> Frakcja wyrzutowa lewej komory
<b>LVH</b>	<i>Left ventricular hypertrophy</i> Przerost lewej komory serca
<b>NS</b>	Niewydolność serca
<b>NYHA</b>	<i>New York Heart Association</i>
<b>OBS</b>	Obturacyjny bezdech senny
<b>PFT</b>	<i>Pulmonary function tests</i> Badania czynnościowe układu oddechowego
<b>PCWP</b>	<i>Pulmonary capillary wedge pressure</i> Ciśnienie zaklinowania tętnicy płucnej
<b>POChP</b>	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>PZO</b>	Przewlekłe zapalenie oskrzeli
<b>RM</b>	Rezonans Magnetyczny
<b>RTG</b>	Radiogram
<b>RV</b>	<i>Right ventricle</i> Prawa komora serca
<b>RV</b>	<i>Residual volume</i> Objętość zalegająca
<b>TK</b>	Tomografia komputerowa
<b>TKWR</b>	Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości
<b>TLC</b>	<i>Total lung capacity</i> Całkowita pojemność płuc
<b>TLCO</b>	<i>Lung transfer factor for carbon monoxide</i> Współczynnik transferu płucnego dla tlenku węgla
<b>WSP</b>	Wskaźnik sercowo-płucny
<b>6MWT</b>	<i>6-minute Walk Test</i> Test 6-minutowego chodu

## Streszczenie w języku polskim

Tytuł: „Ocena zmian w badaniach obrazowych układu oddechowego i czynności płuc u chorych z niewydolnością serca.”

Niewydolność serca (NS) jest zespołem objawów klinicznych spowodowanych zaburzeniami strukturalnymi lub czynnościowymi, które prowadzą do zwiększenia ciśnienia wewnątrzsercowego i/lub zmniejszenia rzutu serca. Jest częstą chorobą, która dotyczy nawet 1 - 2% populacji, a odsetek ten z roku na rok wzrasta. Wpływ na to ma duże rozpowszechnienie czynników ryzyka NS takich jak nadciśnienie tętnicze czy otyłość oraz starzenie się populacji. Ze względu na swój zróżnicowany obraz etiologiczny choroba ta wciąż pozostaje dużym wyzwaniem diagnostycznym i terapeutycznym dla klinicystów.

Rozpoznanie NS opiera się na stwierdzeniu objawów podmiotowych i przedmiotowych, cech dysfunkcji serca w badaniu echokardiograficznym (ECHO) oraz/lub podwyższonego stężenia markera sercowego NT-proBNP, jednakże do postawienia ostatecznej diagnozy niezbędne mogą okazać się inne badania dodatkowe, do których należą m.in.: elektrokardiografia (EKG), radiogram klatki piersiowej (RTG), a także rozszerzone badania laboratoryjne, testy wysiłkowe i inne badania obrazowe. Do opisywania NS stosowanych jest wiele klasyfikacji, jednak najpowszechniejszą z nich jest bazujący na badaniu echokardiograficznym podział ze względu na frakcję wyrzutową lewej komory.

NS w znacznym stopniu wpływa na powstawanie zmian w obrębie płuc, w rozprawie opisane zostały szczegółowo mechanizmy patofizjologiczne prowadzące do postawiania zmian w płucach. Do głównych objawów przedmiotowych NS należą: trzeszczenia nad płucami, obrzęki obwodowe czy podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych, z kolei do objawów podmiotowych: duszność, męczliwość czy spadek tolerancji wysiłku. Powyższe objawy nie są charakterystyczne dla NS i mogą być przejawem wielu innych chorób, w tym chorób płuc. To sprawia, że właściwe postawienie rozpoznania i różnicowanie NS z chorobami układu oddechowego może być utrudnione. Dodatkowo, wpływ NS na zmiany strukturalne stwierdzane w badaniach obrazowych i czynnościowych płuc może utrudniać różnicowanie chorób serca od chorób płuc w codziennej praktyce klinicznej. Większość dotychczasowych badań na ten temat dotyczy pacjentów z zaawansowaną NS ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HF<sub>r</sub>EF), z wadami zastawkowymi lub będących kandydatami do przeszczepienia serca, natomiast mniej jest badań dotyczących chorych z wyrównaną NS, zwłaszcza chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HF<sub>p</sub>EF). To właśnie w tej podgrupie

chorych opisano częste występowanie innych chorób współistniejących, w tym chorób płuc. Dlatego też wydaje się, że potrzeba dalszych badań dotyczących wpływu NS na zmiany w układzie oddechowym jest istotna i uzasadniona.

Niniejsza rozprawa opisuje badanie, którego głównym celem była ocena częstości występowania zmian strukturalnych, zaburzeń funkcji płuc i nowo rozpoznanych chorób płuc, u chorych z przewlekłą, wyrównaną NS w okresie nasilenia objawów I-III w skali NYHA. Cele szczegółowe zostały określone jak poniżej: a) ocena częstości występowania i spektrum zmian strukturalnych w płucach stwierdzanych w badaniach obrazowych: tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej i ultrasonografii (USG) płuc u chorych z NS; b) ocena częstości występowania i rodzaju zaburzeń czynności płuc u pacjentów z NS; c) ocena częstości występowania nierozpoznanych wcześniej chorób płuc u chorych z NS; d) ocena różnic w występowaniu zmian strukturalnych w płucach u chorych z HFpEF w porównaniu do innych chorych z NS; e) ocena różnic w występowaniu zaburzeń funkcji układu oddechowego chorób płuc u pacjentów z HFpEF w porównaniu do innych chorych z NS; f) ocena różnic w występowaniu chorób płuc u pacjentów z HFpEF w porównaniu do innych chorych z NS.

Rozprawa doktorska zawiera wyniki jednośrodkowego, kohortowego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2018-2023, do którego włączono pacjentów z przewlekłą, wyrównaną NS w okresie nasilenia objawów I-III NYHA, u których nie rozpoznawano wcześniej chorób układu oddechowego oraz wykluczono infekcję, zaawansowaną chorobę nerek lub wątroby. Postępowanie diagnostyczne obejmowało badanie przedmiotowe i podmiotowe oraz badania dodatkowe, m.in. podstawowe badania laboratoryjne, ECHO serca, badania czynnościowe układu oddechowego (PFT, tj. spirometria, pletyzmografia, TLCO) oraz badania obrazowe (USG płuc i TK klatki piersiowej). Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (KB/126/2017) i wszyscy pacjenci podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu.

Do badania włączono 61 chorych (33 kobiety, 28 mężczyzn, mediana wieku 74 lata). Większość grupy badanej stanowili chorzy z HFpEF (n = 40; 66%), a następnie pacjenci z HFfrEF (n = 13; 21%) i HFmrEF (n = 8; 13%). U 23 (38%) pacjentów zdiagnozowano de novo choroby układu oddechowego, wśród których najczęstsze były: POChP (n = 6), choroby śródmiąższowe płuc (n = 6), astma (n = 5) i rozstrzenie oskrzeli (n = 5). Ponadto sześciu chorych miało wcześniej rozpoznany obturacyjny bezdech w czasie snu. Najczęstszymi nieprawidłowościami związanymi z NS stwierdzonymi w TK klatki piersiowej były:

i) niejednorodnie podwyższona densyjność miąższu płucnego ( $n = 28$ ; 46%), ii) obustronne pogrubienie przegród międzyzrazikowych ( $n = 27$ ; 44%) oraz iii) powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia ( $n = 24$ ; 39%). Wykazano, że więcej nieprawidłowych zmian w płucach wynikających z NS obecnych w TK, występowało u pacjentów z HFrEF niż z chorych z HFpEF ( $p = 0,027$ ). Podobnie najwięcej zmian wtórnych do NS w badaniu USG płuc (linii B i konsolidacji podopłucnowych) stwierdzono w grupie chorych z HFrEF ( $p = 0,038$ ). Nie stwierdzono różnic w częstości występowania poszczególnych rodzajów zmian związanych z NS obecnych w TK pomiędzy chorymi z HFpEF, HFmrEF i HFrEF. Wśród wszystkich chorych najczęściej stwierdzanym zaburzeniem funkcji układu oddechowego było zmniejszenie TLCO ( $n = 18$ ; 29,5%). Nie stwierdzono różnic w częstości występowania obturacji, restrykcji i upośledzenia TLCO pomiędzy chorymi z HFpEF, HFmrEF i HFrEF. Natomiast chorzy z HFrEF uzyskali najniższe wartości FEV1%N i FVC%N w spirometrii oraz najniższe TLC %N w pletyzmografii, w porównaniu do pozostałych chorych (odpowiednio FEV1%N  $p = 0,017$ , FVC%N  $p = 0,002$ ; TLC%N  $p = 0,048$ ).

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że choroby układu oddechowego są częstymi chorobami współwystępującymi u pacjentów z NS, a ich spektrum jest szersze niż POCHP i zaburzenia oddychania w czasie snu. Współwystępowanie chorób płuc dotyczy wszystkich typów NS, niezależnie od EF. Najwięcej zmian strukturalnych wykrytych w TK klatki piersiowej i USG płuc występuje u chorych z HFrEF, ale rodzaj nieprawidłowości jest zbliżony, niezależnie od typu NS. Podobnie, zmiany funkcji układu oddechowego są najczęstsze u chorych z HFrEF, choć obturacja, restrykcja czy upośledzenie TLCO są obserwowane podobnie często u wszystkich chorych.

Podsumowując, rodzaj zmian czynnościowych w badaniach układu oddechowego, jak i zmiany strukturalnych wtórnych do NS w płucach, jest podobny we wszystkich typach NS, choć bardziej wyrażony u chorych z HFrEF. Ze względu na częste współwystępowanie NS i chorób układu oddechowego, konieczna jest staranna diagnostyka chorych z NS pod kątem chorób układu oddechowego, uwzględniająca badania czynnościowe układu oddechowego, jak i badania obrazowe.

## Streszczenie w języku angielskim

Title: "Evaluation of changes in imaging tests of the respiratory system and pulmonary function in patients with heart failure."

Heart failure (HF) is a clinical syndrome caused by structural or functional abnormalities that lead to increased intracardiac pressure and/or decreased cardiac output. It is a common disease affecting up to 1-2% of the population, and this percentage is increasing yearly. The reason may be the high prevalence of HF risk factors, such as hypertension or obesity, and the ageing of the population. Due to its diverse etiology, this disease remains a major diagnostic and therapeutic challenge for clinicians.

Diagnosis of HF is based on the presence of signs and symptoms, features of cardiac dysfunction in echocardiography and/or an elevated value of the NT-proBNP, however, other additional tests may be necessary to make a final diagnosis, including electrocardiography, chest radiograph (CXR), as well as extended blood tests, and additional exercise and imaging tests. Many classifications are used to describe HF, but the most common one is based on echocardiography, according to the left ventricular ejection fraction.

HF significantly affects lung structure image through numerous pathophysiological mechanisms described in detail in the following thesis. The most common signs of HF include lung crackles, peripheral oedema, or increased pressure in the jugular veins, while the most frequently reported symptoms include shortness of breath, fatigue, or reduced exercise tolerance. The abovementioned symptoms are not characteristic for HF as they can be a manifestation of many other diseases, including lung diseases. This makes the proper diagnosis and differentiation between HF and respiratory diseases complicated. In addition, the impact of HF on lung structure and function makes it difficult to distinguish heart disease from lung disorders in everyday clinical practice. Most of the previous studies on this topic included patients with advanced HF with reduced ejection fraction (HFrEF), valvular disease or candidates for heart transplantation, while there are fewer studies on patients with compensated HF, especially those with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). In this subgroup of patients, a high incidence of other comorbidities, including lung diseases, has been described. Therefore, there is still a need for further research on HF's impact on respiratory system changes.

The main goal of this thesis was to assess structural lung abnormalities, pulmonary function disorders and the incidence of newly diagnosed lung diseases in patients with chronic,

symptomatic compensated HF with symptoms I-III according to the NYHA scale, without previous respiratory diseases. The specific objectives were defined as follows: a) assessment of the frequency and spectrum of structural changes in the lungs found in imaging tests (chest computed tomography (CT), lung ultrasound (LUS) in patients with HF; b) assessment of the frequency and type of pulmonary function disorders in patients with HF; c) assessment of the incidence of previously undiagnosed lung diseases in patients with HF; d) assessment of differences in the occurrence of lung diseases in patients with HFpEF compared to other patients with HF; e) assessment of differences in the occurrence of respiratory function disorders in patients with HFpEF compared to other patients with HF; f) assessment of differences in the occurrence of structural changes in the lungs in patients with HFpEF compared to other patients with HF.

This doctoral thesis contains the results of a single-center, cohort observational study conducted at the Department of Internal Medicine, Pneumology and Allergology of the Medical University of Warsaw in 2018-2023, which included patients with chronic, compensated HF in the period of exacerbation of symptoms I-III NYHA, who had not been previously diagnosed with any respiratory diseases and in whom infection, severe kidney or liver disease were excluded. The diagnostic procedure included a physical and subjective examination as well as additional tests, e.g., basic laboratory tests, echocardiography of the heart, pulmonary function tests (PFT, i.e., spirometry, body-plethysmography, TLCO) and imaging tests (LUS and chest CT). The study protocol was approved by the Institutional Review Board of the Medical University of Warsaw (KB/126/2017) and all patients signed an informed consent to participate in the study.

The study included 61 patients (33 women, 28 men; median age 74 years old). Most of the study group consisted of patients with HFpEF (n = 40; 66%), followed by patients with HFrEF (n = 13; 21%) and HF with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF; n = 8; 13%). Twenty-three (38%) patients were newly diagnosed with respiratory diseases, the most common of which were: chronic obstructive pulmonary disease (COPD; n = 6), interstitial lung diseases (n = 6), asthma (n = 5) and bronchiectasis (n = 5). Moreover, 6 patients had previously been diagnosed with obstructive sleep apnea. The most common HF-related abnormalities found on chest CT were: i) diffuse, heterogeneous increased lung parenchyma density (n = 28; 46%), ii) bilateral interlobular septal thickening (n = 27; 44%), and iii) mediastinal lymphadenopathy (n = 24; 39%). It was shown that more abnormal HF-related changes in the lungs on CT scans were found in patients with HFrEF than in patients with HFpEF (p = 0.027). Similarly, the highest number of lesions secondary to HF in the LUS examination (B-lines and

subpleural consolidations) were found in the group of patients with HFrEF ( $p = 0.038$ ). There were no differences in the frequency of particular types of changes associated with HF on CT scans between patients with HFpEF, HFmrEF and HFrEF. Among all patients, the most common pulmonary function disorder was a decrease in TLCO ( $n = 18$ ; 29.5%). There were no differences in the incidence of airway obstruction, restriction and TLCO impairment between patients with HFpEF, HFmrEF and HFrEF. On the other hand, patients with HFrEF had the lowest values of FEV1%N and FVC%N in spirometry and the lowest TLC%N in bodyplethysmography compared to other patients (FEV1%N  $p = 0.017$ ; FVC%N  $p = 0.002$ , TLC%N  $p = 0.048$ , respectively).

Based on the obtained results, it was found that respiratory diseases are common comorbidities in patients with HF, and their spectrum is wider than COPD and sleep disorders. The coexistence of lung diseases applies to all types of HF, regardless of ejection fraction. Most structural changes detected in chest CT and LUS are found in patients with HFrEF, but the type of abnormality is similar regardless of the type of HF. Similarly, changes in respiratory function are the most common in patients with HFrEF, although airway obstruction, restriction, or impairment of TLCO are observed in all patients.

In conclusion, the type of functional changes in the respiratory system and structural changes secondary to HF in the lungs is similar in all types of HF, although more pronounced in patients with HFrEF. Due to the frequent coexistence of HF and respiratory diseases, it is necessary to carefully diagnose patients with HF in terms of respiratory diseases, considering functional tests of the respiratory system and imaging tests.



## 1. Wstęp

### 1.1. Definicja i epidemiologia niewydolności serca

Niewydolność serca (NS) nie stanowi odrębnej jednostki chorobowej, ale jest zespołem klinicznym, na który składają się charakterystyczne objawy przedmiotowe i podmiotowe. Wynikają one przede wszystkim ze zmian strukturalnych i/lub czynnościowych serca, które skutkują zwiększeniem ciśnienia wewnątrzsercowego i/lub zmniejszeniem rzutu serca w spoczynku i/lub w trakcie wysiłku. Z roku na rok obserwuje się wzrastającą liczbę pacjentów leczonych z powodu NS. Wynika to nie tylko z coraz lepszego dostępu do zaawansowanych metod diagnostyki i leczenia chorób sercowo-naczyniowych, ale także z wydłużenia średniej długości życia, a co za tym idzie – rozpowszechnienia czynników ryzyka NS, takich jak nadciśnienie tętnicze czy otyłość. Szacuje się, że na całym świecie u ok. 1-3% dorosłej populacji występuje NS, przy czym część ekspertów uważa, że rzeczywista liczba pacjentów może być znacznie większa [1, 2]. Warto też dodać, że częstość występowania choroby wzrasta wraz z wiekiem i u osób powyżej 70 roku życia odsetek pacjentów z NS wynosi już ponad 10% [1].

Na etiologię choroby istotnie wpływają uwarunkowania geograficzne - w przypadku krajów rozwiniętych najczęstszymi przyczynami NS są choroba wieńcowa i nadciśnienie tętnicze. Wśród innych częstszych przyczyn wyróżnia się m.in.: wady zastawkowe, zaburzenia rytmu serca czy kardiomiopatie [1]. Mimo nowoczesnej farmakoterapii i poprawy jakości leczenia NS nadal pozostaje jedną z głównych przyczyn hospitalizacji [3], przy czym warto zauważyć, że ryzyko to jest większe w przypadku istnienia chorób współistniejących [4-6]. Ostatnie badania pokazują dodatkowo, że jakość życia chorych z NS nie uległa znaczącej poprawie [7]. Śmiertelność wciąż pozostaje na wysokim poziomie, przy czym jest ona wyższa u pacjentów z NS ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HF<sub>r</sub>EF, ang. *heart failure with reduced ejection fraction*) w porównaniu do NS z umiarkowanie zmniejszoną i zachowaną frakcją wyrzutową (HF<sub>mr</sub>EF i HF<sub>p</sub>EF; ang. *heart failure with mildly reduced ejection fraction, heart failure with preserved ejection fraction*) [2, 8]. Przedstawione dane jednoznacznie pokazują, że złożoność choroby i rosnąca liczba pacjentów sprawiają, że NS wciąż pozostaje przyczyną wysokich nakładów finansowych oraz problemów diagnostycznych i terapeutycznych.

U podłoża zmian zachodzących w NS najczęściej stoi dysfunkcja mięśnia sercowego: skurczowa i/lub rozkurczowa. Do rozwoju NS mogą prowadzić: choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe, zaburzenia rytmu i przewodzenia, kardiomiopatie, wady wrodzone serca, uszkodzenia toksyczne lub polekowe, choroby spichrzeniowe,

naciekowe lub metaboliczne, infekcje oraz choroby osierdzia lub wsierdzia. U większości chorych stwierdza się nieprawidłowości w funkcjonowaniu lewej komory (LV, ang. *left ventricular*), jednakże do NS może dochodzić także w przypadku dysfunkcji prawej komory (RV, ang. *right ventricular*). W tym przypadku najczęściej jest ona konsekwencją nadciśnienia płucnego rozwijającego się wtórnie do niewydolności LV, chociaż może być ona spowodowana także innymi przyczynami, m.in.: kardiomiopatią arytmogenną czy wadą zastawkową. Ponadto do rozwoju NS prawokomorowej mogą prowadzić choroby związane z rozwojem nadciśnienia płucnego w przebiegu chorób płuc, przewlekłej hipoksemii, przewlekłej zatorowości płucnej czy innych chorób prowadzących do rozwoju tętniczego nadciśnienia płucnego.

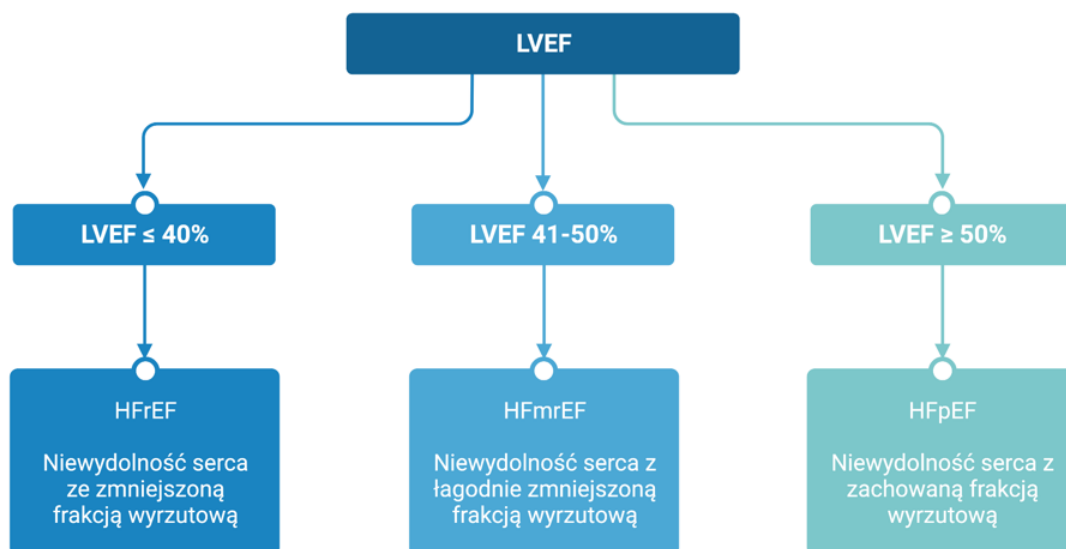
## 1.2. Klasyfikacje niewydolności serca

### 1.2.1. Ze względu na wartości frakcji wyrzutowej lewej komory ocenianej w badaniu echokardiograficznym

Badanie echokardiograficzne pozostaje jedną z podstawowych metod diagnostyki NS. Jednym z ocenianych parametrów jest frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, ang. *left ventricular ejection fraction*), na podstawie której możemy podzielić pacjentów z NS na poniższe grupy (rycina 1):

- a) niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF), jeśli  $LVEF \leq 40\%$ ,
- b) niewydolność serca z łagodnie zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFmrEF), jeśli  $LVEF$  41-49%,
- c) niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF), jeśli  $LVEF \geq 50\%$ .

Dodatkowo należy wspomnieć, że w 2022 roku (tj. w trakcie pisania tej rozprawy doktorskiej) American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) [9] opublikowały nowe wytyczne dotyczące NS, które uwzględniają jeszcze jedną dodatkową podgrupę chorych z niewydolnością serca z poprawą frakcji wyrzutowej (HFimpEF) [10]. Grupa ta obejmuje pacjentów pierwotnie zaliczanych do grupy HFrEF, u których w następnych obserwacjach pomiary LVEF wynosiły  $>40\%$  [10].

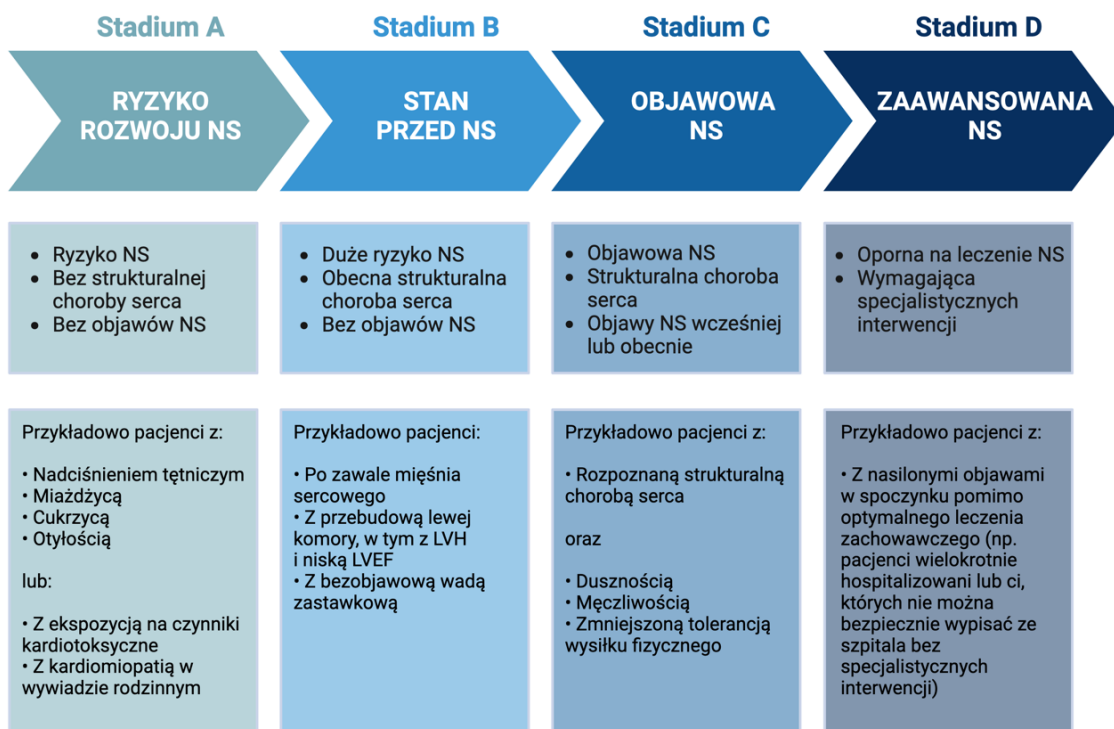


Rycina 1. Podział niewydolności serca (NS) ze względu na frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF). Rycina utworzona za pomocą BioRender.com

### 1.2.2. Ze względu na stopień zaawansowania choroby

W uniwersalnej definicji NS ACC/AHA podkreślają istotę progresji choroby oraz konieczność ukierunkowywania podejścia terapeutycznego w zależności od jej zaawansowania. W związku z tym wyróżnia się cztery stadia NS (rycina 2) [10]:

- a) Stadium A: Osoby obciążone ryzykiem występowania NS (*At-Risk of Heart Failure*). Do tej grupy należą pacjenci bez istotnych zmian strukturalnych i czynnościowych serca, bez objawów NS, ale z chorobami, które stanowią ryzyko rozwinięcia NS (nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca, wywiad rodzinny, kardiomiopatia).
- b) Stadium B: Stan przed rozwojem NS (*Pre-Heart Failure*). Ta kategoria obejmuje osoby bez objawów NS, ale u których występuje co najmniej jedna z nieprawidłowości: choroba strukturalna serca, udowodnione zwiększenie ciśnienie napełniania lewej komory, zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych lub troponin sercowych (po wykluczeniu innych przyczyn).
- c) Stadium C: Objawowa NS. Tu sklasyfikowano pacjentów z objawową NS.
- d) Stadium D: Zaawansowana NS. W tej grupie znaleźli się pacjenci z ciężką, wymagającą częstych hospitalizacji NS, która jest oporna na leczenie i w istotny sposób obniża jakość życia chorych.



Rycina 2. Podział NS ze względu na stopień zaawansowania choroby. LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory; LVH – przerost lewej komory serca. Rycina utworzona za pomocą BioRender.com.

### 1.2.3. Ze względu na nasilenie objawów niewydolności serca

Klasyfikacja NYHA (*New York Heart Association*) jest skalą, która ocenia nasilenie objawów NS i jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym zgonu [11]. Pomimo coraz większej liczby badań podważających jej zasadność i powtarzalność, od ponad stu lat pozostaje w powszechnym użyciu, głównie ze względu na jej przejrzystość oraz łatwe zastosowanie w codziennej praktyce [12]. Klasyfikacja ta jest przedstawiona na rycinie 3.

Klasa	Objawy
I	bez ograniczeń w zakresie tolerancji wysiłku – zwykły wysiłek fizyczny nie powoduje większego zmęczenia, duszności ani kołatania serca
II	niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale zwykła aktywność powoduje zmęczenie, kołatanie serca lub duszność
III	znaczne ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale aktywność mniejsza niż zwykła powoduje wystąpienie objawów
IV	każda aktywność fizyczna wywołuje dolegliwości – objawy podmiotowe niewydolności serca występują nawet w spoczynku, a jakakolwiek aktywność nasila dolegliwości

Rycina 3. Klasyfikacja NYHA.

Warto podkreślić, że ryzyko hospitalizacji i zgonu w każdej z tych grup pozostaje podwyższone, nawet wśród pacjentów z małymi nasileniami objawów według NYHA [1].

### 1.3. Diagnostyka niewydolności serca

Zgodnie z definicją NS zawartą w wytycznych ESC 2021 (*European Society of Cardiology*) jej rozpoznanie wymaga dwóch elementów: obecności objawów NS oraz obiektywnego potwierdzenia dysfunkcji serca.

Typowe objawy podmiotowe NS to: duszność (najpierw wysiłkowa, a w miarę postępu choroby również spoczynkowa - wtedy najczęściej o charakterze orthopnoe), napadowa duszność nocna, zmniejszona tolerancja wysiłku czy obrzęki obwodowe (zlokalizowane najczęściej wokół kostek). Z kolei do typowych objawów przedmiotowych należy zaliczyć m.in. tachypnoe, trzeszczenia nad polami płucnymi, nadmierne wypełnienie żył szyjnych, a także obrzęki obwodowe. Stwierdzenie tych objawów w badaniu jest jednak niewystarczające do postawienia diagnozy NS, głównie ze względu na fakt, że nie są to cechy swoiste dla NS i mogą występować również w innych chorobach, szczególnie dotyczących układu oddechowego [13].

Dla rozpoznania NS zalecane jest wykonanie następujących badań dodatkowych:

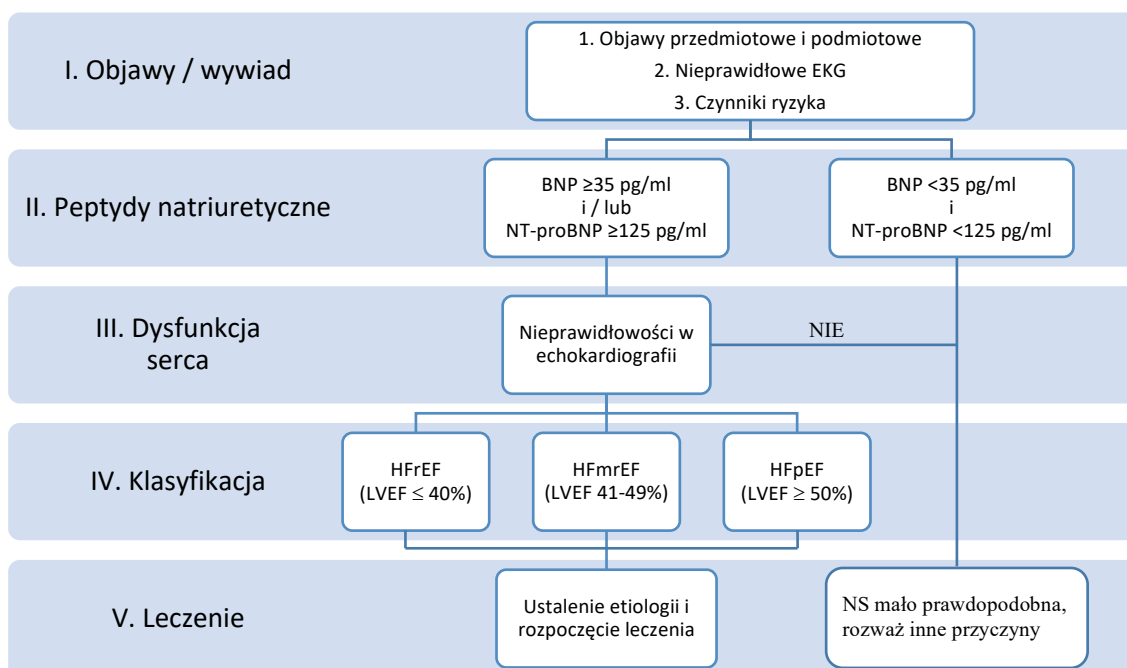
#### 1. Oznaczanie stężenia peptydów natriuretycznych.

Oznaczanie stężenia peptydów natriuretycznych jest przydatne jako wstępny test diagnostyczny u chorych, u których wysunięto klinicznie podejrzenie NS [1]. Podwyższone stężenie peptydów nie tylko umacnia podejrzenie rozpoznania NS, ale ma również znaczenie rokownicze. Warto pamiętać, że podwyższone stężenie peptydów natriuretycznych nie jest specyficzne dla chorób serca i może być podwyższone w różnych innych sytuacjach klinicznych np. w podeszłym wieku, udarach mózgu, niewydolności nerek lub wątroby czy ciężkich zakażeniach [10]. Na tym wstępnym etapie diagnostyki ich użycie może być także przydatne w celu wykluczenia rozpoznania NS, za czym może przemawiać stężenie peptydu natriuretycznego typu B (BNP) <35 pg/ml i/lub N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) <125 pg/ml [14].

#### 2. Echokardiografia.

Echokardiografia stanowi podstawowe badanie w diagnostyce przewlekłej NS, które umożliwia zobrazowanie nieprawidłowości strukturalnych i czynnościowych serca. Pozwala ona na ocenę zarówno czynności skurczowej (w tym LVEF) oraz rozkurczowej LV, jak i innych charakterystycznych dla NS zaburzeń anatomicznych, do których można zaliczyć: powiększenie jam serca, przerost LV, zaburzenia kurczliwości komory, nadciśnienie płucne czy wady zastawkowe. Ocena powyższych nieprawidłowości jest istotna w znalezieniu

ewentualnych przyczyn NS i sklasyfikowaniu pacjenta do jednej z grup: HFrEF, HFmrEF, HFpEF. O ile stwierdzenie LVEF  $\leq 40\%$  przy występujących objawach NS dość szybko ukierunkowuje na rozpoznanie HFrEF, to rozpoznanie HFmrEF czy HFpEF może wymagać stwierdzenia dodatkowych cech dysfunkcji serca. Przykładowo wytyczne ESC 2021 sugerują, że rozpoznanie HFmrEF jest bardziej prawdopodobne, gdy wraz z towarzyszącymi objawami i LVEF 40-49% występują np.: powiększenie lewego przedsionka, przerost LV lub wskaźniki upośledzonego napełniania LV [1]. Z kolei do sklasyfikowania pacjenta do grupy HFpEF oprócz LVEF  $\geq 50\%$  i objawów, niezbędne jest potwierdzenie w badaniu echokardiograficznym dodatkowych cech odpowiadających dysfunkcji rozkurczowej LV lub zwiększonemu ciśnieniu napełniania LV. W tym celu stosowane są takie wskaźniki jak: wskaźnik powiększenia lewego przedsionka (wymiar lewego przedsionka w projekcji przymostkowej – LA  $> 40$  mm, pole powierzchni lewego przedsionka - LAA  $> 20$  cm<sup>2</sup>, indeksowany wskaźnik objętości lewego przedsionka – LAVI  $> 32$  ml/m<sup>2</sup>); wskaźnik masy LV, prędkość fali E napływu mitralnego  $< 90$  cm/s, prędkość e' ruchu pierścienia mitralnego od strony przegrody  $< 9$  cm/s oraz wskaźnik E/e'  $> 9$  (stosunek prędkości fali E wczesnego napływu mitralnego do prędkości e' wczesnej relaksacji mięśnia sercowego w echokardiografii dopplerowskiej) [15]. Jeżeli ocena kliniczna oraz echokardiograficzna nie jest jednoznaczna dla rozpoznania HFpEF, zaleca się ocenę czynności rozkurczowej podczas badania obciążeniowego [16]. Podsumowanie podstawowego algorytmu rozpoznawania NS jest przedstawione poniżej na uproszczonym schemacie (rycina 4).



Rycina 4. Uproszczony algorytm rozpoznawania NS (w oparciu o zalecenia ESC 2021).

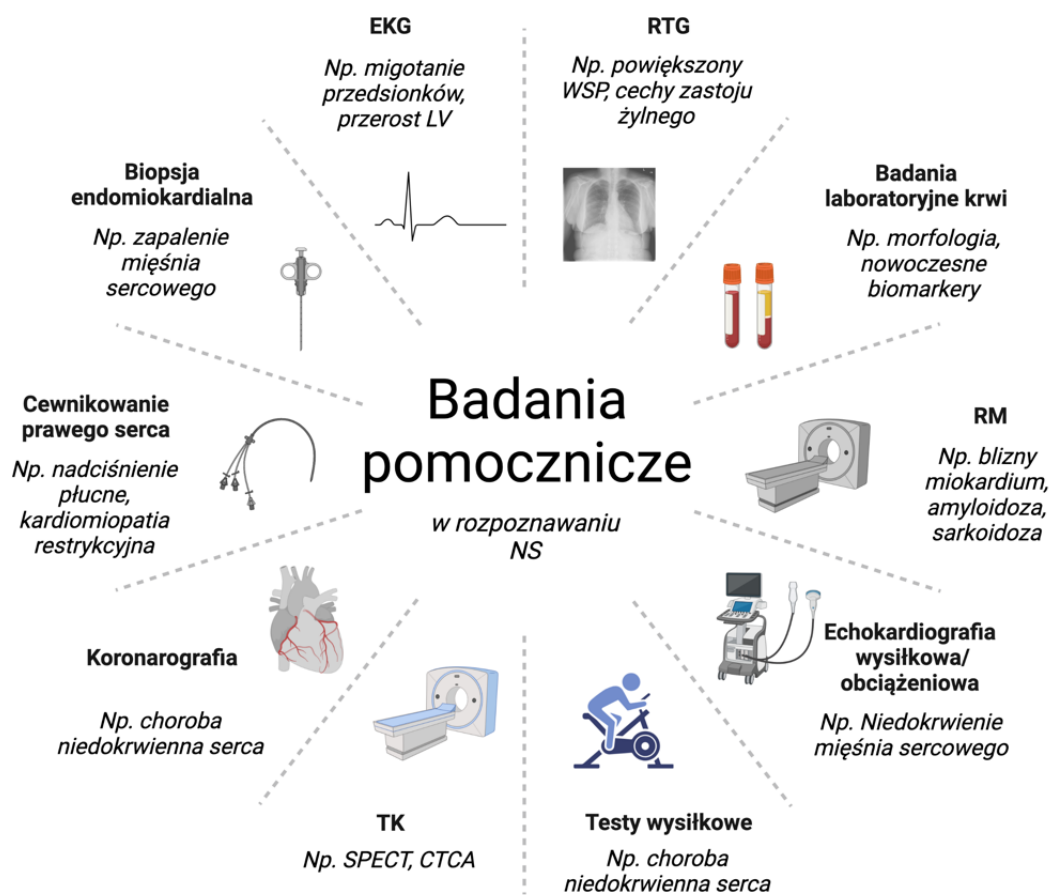
Wymienione wyżej elementy są podstawowymi elementami umożliwiającymi rozpoznanie NS. Jednakże z punktu widzenia klinicznego przydatne może okazać się wykonanie również innych, dodatkowych badań pomocniczych (rycina 5). Należą do nich:

3. Elektrokardiografia (EKG) – badanie przydatne do rozpoznania nieprawidłowości często towarzyszących NS, np. migotania przedsionków, patologicznego załamka Q, cech przerostu LV czy poszerzonych zespołów QRS.
4. Radiogram klatki piersiowej (RTG) – może ujawnić typowe dla NS cechy potwierdzające rozpoznanie (powiększenie sylwetki serca, cechy zastoju żylnego w krążeniu płucnym) i jednocześnie wykluczyć choroby płuc jako potencjalną przyczynę zgłaszanych objawów.
5. Badania laboratoryjne krwi – podstawowe parametry takie jak morfologia krwi obwodowej, stężenie elektrolitów oraz oceniające funkcję nerek, tarczycy i wątroby są przydatne w diagnostyce różnicowej.

Wśród innych, rzadziej stosowanych badań, które mogą pomóc w ustaleniu etiologii NS można wymienić:

6. Rezonans magnetyczny serca (RM) – badanie przydatne w celu rozpoznawania przyczyn NS, gdy inne metody diagnostyczne okazały się niewystarczające. RM z późnym wzmocnieniem po podaniu gadolinu pomaga w zidentyfikowaniu np. włóknienia czy blizn w miokardium, a przy wykorzystaniu specyficznego mapowania T1 lub T2-zależnego może zasugerować obecność chorób zapalnych czy naciekowych, w tym: amyloidozy, sarkoidozy, choroby Fabry’ego, itd.
7. Echokardiografia wysiłkowa lub obciążeniowa – może okazać się przydatna w celu wykrywania niedokrwienia mięśnia sercowego oraz do kwalifikacji do koronarografii i rewaskularyzacji wieńcowej.
8. Test wysiłkowy – w przypadku podejrzenia choroby niedokrwiennej serca jako przyczyny NS.
9. Angiotomografia komputerowa tętnic wieńcowych (CTCA, ang. *computed tomography coronary angiography*) – do rozważenia głównie u pacjentów z niskim lub umiarkowanym prawdopodobieństwem choroby wieńcowej.
10. Tomografia komputerowa emisji pojedynczych fotonów (SPECT, ang. *single-photon emission computed tomography*) – przydatna do wykrywania niedokrwienia, żywości, zapalenia czy zmian naciekowych mięśnia sercowego.

11. Koronarografia – wykonywana przede wszystkim u chorych z podejrzeniem choroby niedokrwiennej serca, u których NS jest oporna na leczenie lub występują objawowe zaburzenia rytmu serca.
12. Cewnikowanie prawego serca – przydatne w przypadku podejrzenia NS na tle zaciskającego zapalenia osierdza, kardiomiopatii restrykcyjnej, wrodzonych wad serca lub nadciśnienia płucnego.
13. Biopsja endomiokardialna – stosowana w szczególnych, wybranych przypadkach u pacjentów, u których dochodzi do silnej progresji NS mimo intensywnego leczenia, u których istnieje możliwość występowania rozpoznania wymagającego specyficznego leczenia (np. zapalenia mięśnia sercowego, chorób spichrzeniowych czy naciekowych).
14. Nowe biomarkery – coraz więcej badań skupia się na poszukiwaniu innych biomarkerów swoistych dla NS, które umożliwiłyby jednoznaczne postawienie rozpoznania choroby. Najbardziej obiecujące wydają się być: sST2 (*Soluble suppression of tumorigenesis-2*), gal-3 (*Galectin 3*), ET-1 (*Endothelin-1*), MPO (*Myeloperoxidase*), GDF-15 (*Growth Differentiation Factor-15*) czy sFLC (*Serum Free Light Chains*) [17].



Rycina 5. Badania pomocnicze w rozpoznawaniu NS. WSP – wskaźnik sercowo-płucny. Rycina utworzona za pomocą BioRender.com.



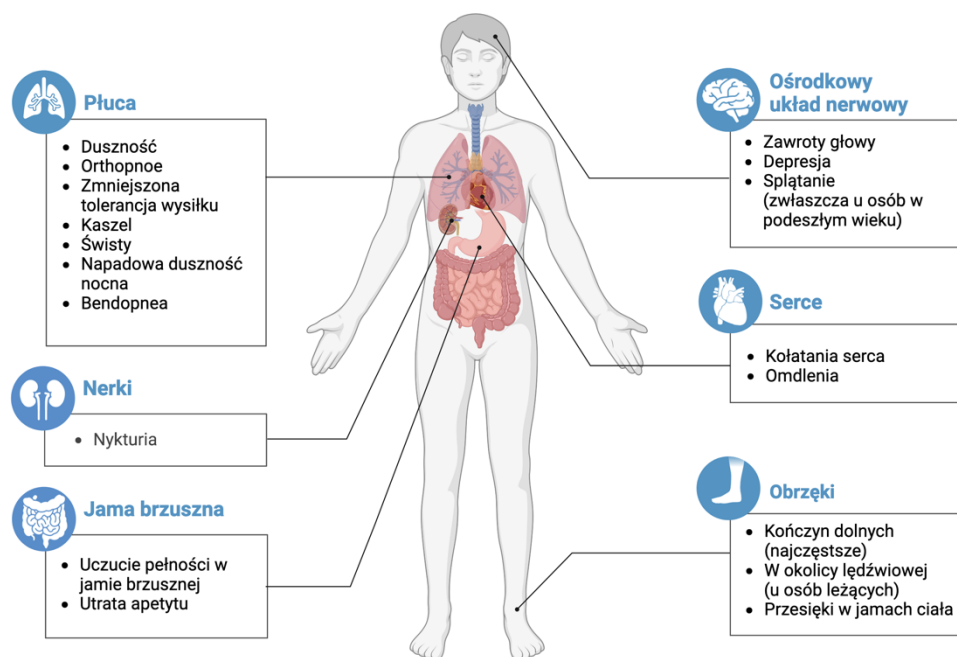
Rozpoznanie NS wymaga wielokierunkowego podejścia diagnostycznego i często pozostaje wyzwaniem dla klinicystów, w szczególności w odniesieniu do pacjentów z HFpEF. W tej podgrupie chorych podejmowano próby opracowania prostego, a jednocześnie swoistego algorytmu rozpoznawania NS opartego na skalach m.in. H2FPEF i HFA-PEFF. Pierwsze próby wdrożenia tych dwóch skali przyniosły niejednoznaczne rezultaty [18, 19]. To pokazuje, że precyzyjne rozpoznanie NS, a zwłaszcza HFpEF, wciąż może stwarzać trudności w codziennej praktyce klinicznej.

#### 1.4. Niewydolność serca a układ oddechowy

##### 1.4.1. Objawy kliniczne – podobieństwa i różnice

Podjęzzenie NS oparte jest zwykle na obecności określonych objawów podmiotowych i przedmiotowych, ale ich obecność nie jest wystarczająca dla postawienia jednoznacznej diagnozy. Najczęstsze objawy zgłaszane przez pacjentów z NS nie są swoiste dla tej jednostki i czasem mogą być mylnie interpretowane jako objawy innych chorób - najczęściej chorób płuc, w tym m.in: przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), astmy czy chorób śródmiąższowych płuc (ILD, ang. *interstitial lung disease*). Do częstszych wspólnych symptomów zarówno NS, jak i przewlekłych chorób płuc należą: duszność wysiłkowa, zmniejszona tolerancja wysiłku czy łatwa męczliwość, a nieco rzadszych: kaszel nocny, świsty oraz depresja (rycina 6) [20, 21].

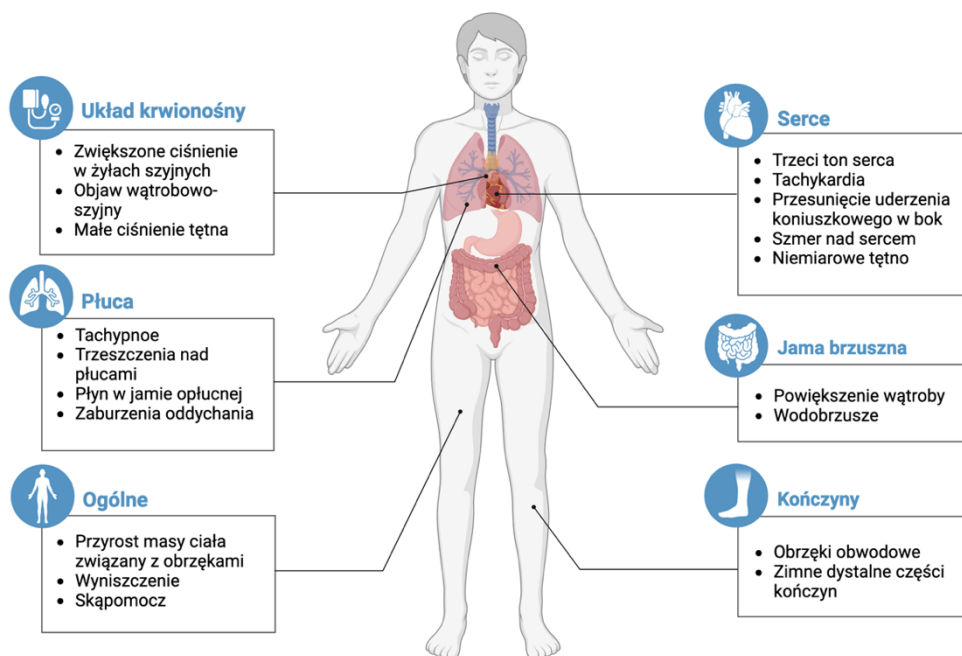
#### Objawy podmiotowe u pacjentów z NS



Rycina 6. Objawy podmiotowe u pacjentów z NS. Rycina utworzona za pomocą BioRender.com.

Podobieństwo dotyczy także objawów stwierdzanych w badaniu przedmiotowym (rycina 7). Zarówno w NS, jak i w chorobach płuc mogą występować: trzeszczenia nad polami płucnymi, tachykardia, tachypnoe czy objawy płynu w jamie opłucnowej. W różnicowaniu chorób płuc i serca pomocne są objawy bardziej swoiste dla poszczególnych chorób. Przykładowo u pacjentów z NS często zgłaszanym, charakterystycznym objawem są obrzęki (najczęściej dotyczące podudzi), a z kolei w badaniu przedmiotowym: zwiększenie ciśnienia w żyłach szyjnych, objaw wątrobowo-szyjny, trzeci ton serca czy przesunięcie uderzenia koniuszkowego w lewo [20]. Nie są to symptomy patognomoniczne dla NS, a na dodatek ich interpretacja w dużej mierze zależy od doświadczenia klinicysty [21].

### Objawy przedmiotowe u pacjentów z NS



Rycina 7. Objawy przedmiotowe u pacjentów z NS. Rycina utworzona za pomocą BioRender.com.

Powyższe podobieństwa sprawiają, że wyzwaniem może być nie tylko postawienie trafnej diagnozy, ale również różnicowanie NS z innymi chorobami współtowarzyszącymi. Obserwacje pokazują, że rozpoznanie NS bywa stawiane błędnie – przy czym odsetek ten różni się w zależności od warunków i miejsca przeprowadzonego badania – od 16% u pacjentów wypisanych ze szpitala do nawet 68,5% chorych leczonych ambulatoryjnie [13]. Problem pojawia się również w odwrotnej sytuacji, gdzie nakładanie się objawów NS na objawy innych chorób może utrudniać rozpoznanie samej NS. Taka sytuacja była stwierdzana u chorych na POChP lub astmę, kiedy u ponad 20% tych chorych w badaniu echokardiograficznym

stwierdzano dysfunkcję skurczową lewej komory serca, która nie była wcześniej rozpoznawana klinicznie [22]. Choroby układu oddechowego należą do częstych chorób, które współistnieją u chorych z NS, zwłaszcza u chorych z HFpEF. Najczęstsze z nich to POChP, które występuje u ok 20% chorych z NS oraz zaburzenia oddychania w czasie snu, zarówno bezdechy centralne jak obturacyjne, które są rozpoznawane u ponad 30% chorych z NS [23-25]. Badania te pokazują, że różnicowanie schorzeń układu krążenia i układu oddechowego może stwarzać trudności i wymaga szczególnej czujności diagnostycznej.

#### 1.4.2. Wpływ niewydolności serca na płuca - patofizjologia

W związku z upośledzeniem kurczliwości mięśnia sercowego i/lub nadmiernego obciążenia hemodynamicznego głównym celem zachowania funkcji mięśnia sercowego jest utrzymanie prawidłowej pojemności minutowej (CO, ang. *cardiac output*), do czego wykorzystywany jest szereg mechanizmów adaptacyjnych. Do podstawowych zmian patofizjologicznych zachodzących w przebiegu NS należą m.in.:

##### 1. Odpowiedź hemodynamiczna

Jednym z najważniejszych mechanizmów jest wprost proporcjonalna zależność pomiędzy objętością końcoworozkurczową a objętością wyrzutową serca zgodnie z prawem Franka-Starlinga (siła skurczu mięśnia jest wprost proporcjonalna do długości jego włókien). To z kolei wiąże się ze zwiększeniem wzrostu zapotrzebowania na tlen u pacjentów z NS.

##### 2. Aktywacja układu neurohormonalnego

Innym procesem zapewniającym utrzymanie prawidłowej CO jest aktywacja współczulnego układu nerwowego i układu renina-angiotensyna [26]. Ten drugi jest odpowiedzialny za zwiększenie objętości płynów ustrojowych głównie poprzez ich redystrybucję oraz zatrzymanie wody w organizmie będące efektem wzrostu wytwarzania angiotensyny I (która jest konwertowana do angiotensyny II głównie w krążeniu płucnym), a także uwalniania noradrenaliny i aldosteronu. Efektem działania tych hormonów jest jednak nie tylko zwiększenie CO, ale także wazokonstrykcja naczyń, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, obrzęki czy przerost mięśnia sercowego i naczyń.

##### 3. Przebudowa mięśnia serca

Nadmierne obciążenie serca, aktywacja wspomnianych wyżej szlaków neurohormonalnych, stan zapalny czy stres oksydacyjny mogą prowadzić bezpośrednio zarówno do samego przerostu mięśnia sercowego, jak i do apoptozy kardiomiocytów. Wraz

z progresją choroby dochodzi do znacznego zmniejszenia ilości komórek, które mogą prowadzić do upośledzenia funkcji serca i rozwoju NS.

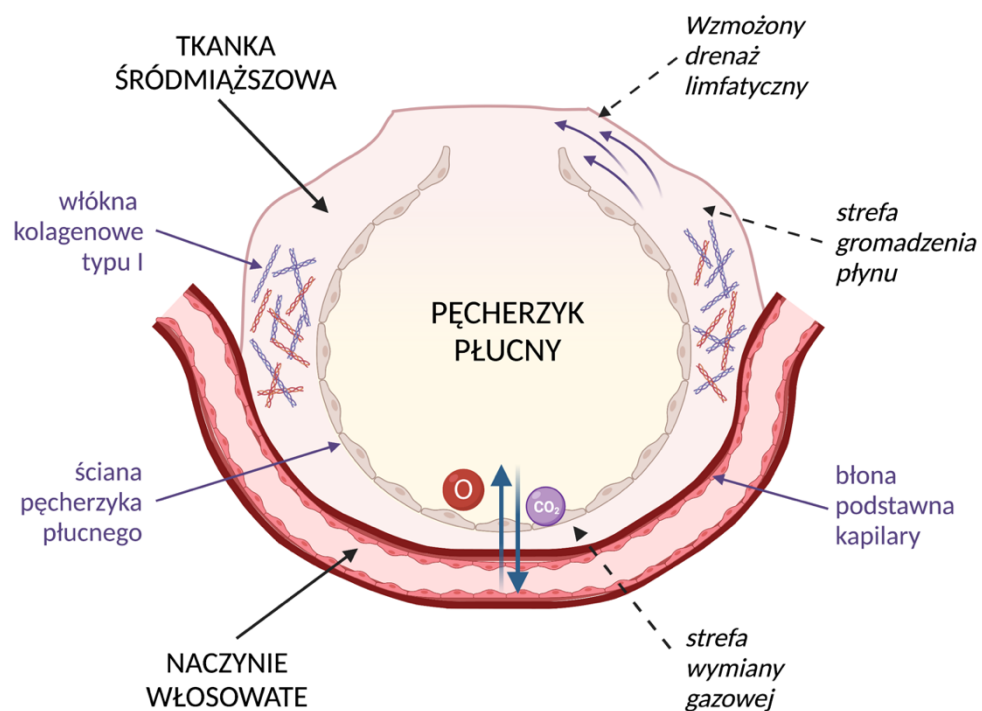
Wraz z progresją dysfunkcji mięśnia serca dochodzi do stopniowego jego przerostu, wzrostu ciśnienia w LV, a w konsekwencji także w lewym przedsionku. To z kolei powoduje wzrost ciśnienia w naczyniach płucnych, który w dłuższym okresie może prowadzić do rozwoju nadciśnienia płucnego. Do oceny zaawansowania NS wykorzystuje się czasami pomiar wartości ciśnienia zaklinowania tętnicy płucnej (PCWP – ang. *pulmonary capillary wedge pressure*) [27]. Im szybciej dochodzi do wzrostu PCWP, tym większe prawdopodobieństwo rozwoju obrzęku płuc [28]. Z kolei powolny rozwój przewlekłej NS umożliwia uruchomienie mechanizmów kompensacyjnych.

W zależności od typu niewydolności patomechanizm rozwoju NS różni się. U chorych z HFrEF dominującym zjawiskiem są zaburzenia czynności skurczowej LV prowadzące do nadmiernego gromadzenia krwi w LV i wzrostu ciśnienia końcowo rozkurczowego w LV. To z kolei prowadzi do wzrostu ciśnienia w krążeniu płucnym i obwodowym, a w konsekwencji do powstawiania obrzęków, w tym zastoju w krążeniu płucnym. Z kolei u chorych z HFpEF do wzrostu ciśnienia końcoworozkurczowego LV prowadzi współwystępowanie zaburzeń funkcji rozkurczowej, obniżona podatność mięśnia LV, lewego przedsionka i naczyń tętniczych oraz dyskretne zaburzenia funkcji skurczowej [29]. Stwierdzono, że wzrost ciśnienia końcoworozkurczowego LV jest podobny zarówno u chorych z HFrEF, jak i HFpEF [30].

Jednym z mechanizmów kompensacyjnych zapobiegających rozwojowi obrzęku płuc jest redystrybucja przepływu krwi. W stanach fizjologicznych dystrybucja przepływu krwi w płucach jest zwiększona przy podstawie płuc, a zmniejszona u ich szczytów. W przypadku niewielkiego wzrostu ciśnienia w lewym przedsionku dochodzi do kompensującego rozszerzenia naczyń płucnych górnych płatów płuc i ujednoczenia dystrybucji przepływu krwi w płucach, co zapobiega rozwojowi obrzęku płuc [31]. W przypadku dalszego wzrostu ciśnienia końcoworozkurczowego w LV i w lewym przedsionku dochodzi do wzrostu ciśnienia w kapilarach płucnych, a następnie do przechodzenia płynu z naczyń do pęcherzyków płucnych [31].

Drugim mechanizmem zapobiegającym rozwojowi obrzęku płuc jest gromadzenie płynu w tkance śródmiąższowej znajdującej się pomiędzy ścianą pęcherzyka płucnego a śródbłonkiem kapilar płucnych (rycina 8). Cienka warstwa tkanki śródmiąższowej łączy błonę podstawną naczyń włosowatych ze ścianą pęcherzyka płucnego. Dzięki niewielkiej odległości między nimi i wysokiej przepuszczalności może zachodzić tutaj skutecznie wymiana

gazowa. Z kolei grubsza warstwa tkanki śródmiąższowej znajduje się po drugiej stronie kapilary i zawiera włókna kolagenowe typu I, stanowiąc rezerwę dla gromadzenia się nadmiaru płynu. Wzrastające ciśnienie hydrostatyczne w kapilarach płucnych powoduje przechodzenie płynu do tkanki śródmiąższowej płuc. Warstwa gruba otaczająca pęcherzyki płucne, poprzez gromadzenie nadmiaru tego płynu, chroni barierę pęcherzykowo-włośniczkową, w konsekwencji utrzymując warunki dla prawidłowej wymiany gazowej. W przypadku, gdy to nie wystarcza, płyn przemieszcza się do przegród międzypęcherzykowych, w dalszej kolejności do tkanki okołoskrzelowej i okołonaczyniowej, a ostatecznie gromadzi się w jamie opłucnowej. Ważną rolę odgrywają tutaj także naczynia limfatyczne, które na tym etapie mogą zwiększyć swój drenaż płynu nawet 10-krotnie [31].



Rycina 8. Uproszczony schemat pęcherzyka płucnego i bariery pęcherzykowo-włośniczkowej. Dokładny opis w tekście. Rycina utworzona za pomocą BioRender.com.

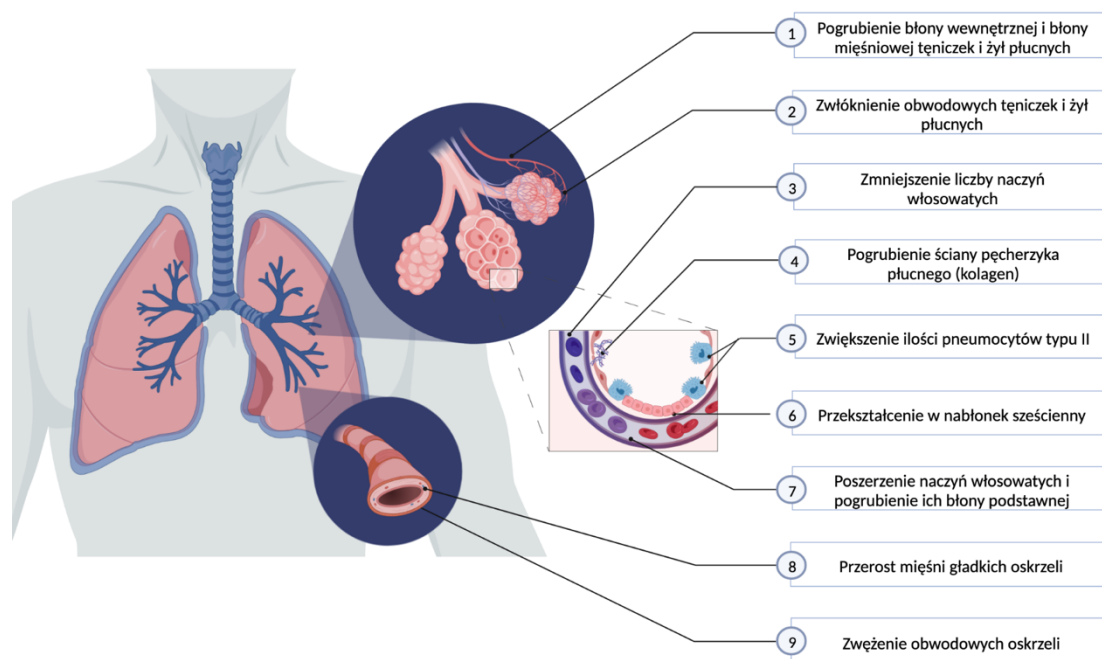
Tą fazę określa się jako obrzęk śródmiąższowy, który nie zaburza jeszcze funkcji pęcherzyków płucnych. Dopiero gdy przeciek przekroczy możliwości absorpcyjne śródmiąższu i drenażu limfatycznego, płyn zaczyna wypełniać pęcherzyki płucne, powodując ich zapadanie się. To powoduje upośledzenie wymiany gazowej, a w konsekwencji hipoksemię [28]. Ta faza odpowiada obrzękowi pęcherzykowemu. U chorych z przewlekłą NS, pomimo utrzymywania się wysokiego ciśnienia w krążeniu płucnym, może nie dochodzić do rozwinięcia się obrzęku płuc dzięki przebudowie w obrębie naczyń i tkanki płucnej. Choć zmiany te z jednej strony

mogą ograniczać przepływ płynu z kapilar do pęcherzyków płucnych, to z drugiej – zwiększają opór naczyniowy, co w konsekwencji może prowadzić do nadciśnienia płucnego [28].

Opisywane w badaniach zmiany płucne będące konsekwencją NS to (rycina 9):

- a) Pogrubienie błony podstawnej i poszerzenie naczyń włosowatych przy jednoczesnym zmniejszeniu ich ogólnej ilości,
- b) pogrubienie błony wewnętrznej wraz z warstwą mięśniową w tętniczkach i żyłach płucnych,
- c) zwłóknienie obwodowe tętniczek i żył płucnych,
- d) zmiany w ścianach pęcherzyków płucnych takie jak:
  - a. zwiększenie ilości tkanki śródmiąższowej,
  - b. gromadzenie płynu prowadzące do obrzęku śródmiąższowego,
  - c. nadmiar kolagenu skutkujący pogrubieniem ścianach pęcherzyków,
  - d. odkładanie się złogów hemosyderyny,
  - e. przekształcenie nabłonka płaskiego pęcherzyków w nabłonek sześcienny,
  - f. zwiększenie ilości pneumocytów typu II,
- e) zwężenie obwodowych oskrzeli poprzez ucisk przez obrzęk i /lub wzrastającą ilość tkanki łącznej,
- f) przerost mięśni gładkich oskrzeli [32-36].

### Zmiany w płucach będące konsekwencją NS



Rycina 9. Zmiany w płucach zachodzące w przebiegu NS. Rycina utworzona za pomocą BioRender.com.

### 1.4.3. Wpływ niewydolności serca na czynność układu oddechowego

Wymienione wyżej zmiany patofizjologiczne w przebiegu NS wpływają wyraźnie na funkcję płuc. Warto nadmienić, że większość dotychczas przeprowadzonych badań dotyczących zmian strukturalnych i czynnościowych w płucach w przewlekłej NS dotyczyła głównie pacjentów z ciężką NS w przebiegu rozwoju wad zastawki mitralnej [28], podczas gdy wciąż brakuje danych potwierdzających, czy podobne zmiany występują także u pacjentów z NS bez wad zastawkowych, a zwłaszcza wśród pacjentów z HFpEF.

O ile znajomość wpływu NS na pojawienie się objawów w badaniu przedmiotowym jest powszechna, o tyle mniej znany jest wpływ NS na pojawianie się zmian w badaniach obrazowych i czynnościowych układu oddechowego.

Badania czynnościowe układu oddechowego są wykorzystywane do diagnostyki i monitorowania przebiegu chorób płuc, oceny przedoperacyjnej (zwłaszcza u chorych na przewlekłe choroby układu oddechowego oraz chorych przed planowanymi operacjami na klatce piersiowej). Są także przydatne w różnicowaniu przyczyny takich objawów, jak duszność, kaszel czy upośledzenie tolerancji wysiłku, które mogą występować zarówno w chorobach układu oddechowego, jak i w chorobach układu krążenia. Ze względu na interakcje między procesami fizjologicznymi i patofizjologicznymi zachodzącymi w obu układach, badania czynnościowe układu oddechowego (PFT, ang. *pulmonary function tests*) mogą również stanowić narzędzie dla badania wpływu chorób serca na funkcję układu oddechowego.

Do najczęściej wykonywanych PFT należą: spirometria, bodypletyzmozgrafia i badanie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (TLCO; ang. *Transfer Factor of Lung for Carbon Monoxide*). Czynność układu oddechowego może również być oceniona w sercowo-płucnym teście wysiłkowym (CPET; ang. *cardio-pulmonary exercise test*) oraz teście 6-minutowego chodu (6MWT; ang. *6-minute walk test*). Poniżej omówiona jest krótka charakterystyka poszczególnych badań czynnościowych układu oddechowego oraz dotychczasowe wyniki badań dotyczących zaburzeń funkcji układu oddechowego u chorych z NS.

#### 1.4.3.1. Spirometria

Spirometria stanowi podstawowe badanie czynnościowe układu oddechowego i służy do oceny przepływów powietrza w drogach oddechowych i oraz do pomiaru pojemności życiowej płuc. Warunkiem prawidłowej interpretacji badania spirometrycznego jest jego poprawne wykonanie przez osobę badaną.

Do podstawowych parametrów ocenianych w spirometrii należą:

1. Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa ( $FEV_1$  – ang. *forced expiratory volume in first second*) - czyli objętość powietrza, którą chory usuwa z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu.
2. Natężona pojemność życiowa (FVC – ang. *forced vital capacity*) - czyli objętość powietrza, którą chory wydycha z płuc w czasie natężonego wydechu po wykonaniu natężonego wdechu.
3. Stosunek  $FEV_1/FVC$  - czyli tzw. wskaźnik pseudo-Tiffeneau.

Poprawne wykonanie spirometrii nie jest dla pacjenta łatwe, wymaga dużego wysiłku oddechowego i ścisłej współpracy z osobą prowadzącą badanie. Spirometrię uważa się za poprawnie wykonaną i kwalifikującą się do interpretacji, jeśli spełnione są następujące warunki [37-39]:

1. Wykonano co najmniej 3 powtarzalne manewry natężonego wdechu i wydechu, a uzyskane w kolejnych pomiarach wartości  $FEV_1$  i FVC nie różnią się od siebie o więcej niż 150 ml,
2. Uzyskano odpowiednio długi natężony wydech tj. aż do uzyskania plateau na krzywej przepływ/czas trwającego co najmniej 1,5 sekundy,
3. Maksymalny przepływ wydechowy został uzyskany nie później niż 0,3 sekundy od czasu rozpoczęcia wydechu,
4. W czasie 1. sekundy natężonego wydechu nie były obecne artefakty zakłócające wydech (np. kaszel, obturacja ustnika itp.).

Wartości referencyjne dla parametrów spirometrycznych zostały opracowane na podstawie badań populacyjnych i zależą od danych antropometrycznych osoby badanej. Najpowszechniej stosowany obecnie zbiór wartości referencyjnych jest oparty o równania opracowane w projekcie Global Lung Function Initiative [40, 41].

Spirometria jest podstawą rozpoznania obturacji (zwężenia) dróg oddechowych. Obturację dróg oddechowych stwierdza się, gdy wartość wskaźnika  $FEV_1/FVC$  jest poniżej dolnej granicy normy ( $FEV_1/FVC < DGN$ ); najczęściej współistnieje obniżenie wartości  $FEV_1$ . Wystąpienie obturacji powinno skłaniać do wykonania próby rozkurczowej, której celem jest ocena odpowiedzi na lek rozszerzający oskrzela; ocenie podlega przyrost wartości  $FEV_1$  i FVC oraz tzw. odwracalność obturacji, tj. sprawdzenie, czy wartość  $FEV_1/FVC$  w badaniu po podaniu leku bronchodilatoryjnego wraca do normy.



Prawidłowy wskaźnik  $FEV_1/FVC$  przy jednoczesnym obniżeniu wartości FVC może wskazywać na zaburzenia wentylacji o typie restrykcji. Obecność restrykcji układu oddechowego wymaga stwierdzenia obniżonej całkowitej pojemności płuc (TLC, ang. *total lung capacity*), zatem do jej rozpoznania konieczne jest wykonanie bodypletyzmografii, w której ten parametr jest oceniany.

Pacjenci z NS mogą prezentować różne zaburzenia funkcji układu oddechowego – zarówno zmiany restrykcyjne, jak i obturacyjne oraz zmiany mieszane [42]. Do występowania restrykcji może się przyczyniać m.in. obrzęk śródmiąższowy występujący często u tych chorych oraz zwiększenie wymiarów serca. Badania wykazały, że wraz ze zwiększaniem się wskaźnika sercowo-płucnego (WSP) mierzonego w RTG klatki piersiowej, obniżają się wartości parametrów czynnościowych płuc [43]. Pogorszenie funkcji płuc może być wczesnym sygnałem rozwijającej się dekompensacji NS [42]. Zauważono, że u pacjentów bez cech nasilenia NS, z tzw. „suchym płucem”, wartości  $FEV_1/FVC$  i FVC pozostają na ogół w granicach normy, a wraz z rozwojem obrzęku śródmiąższowego i tworzeniem się tzw. „mokrego płuca” dochodzi do zmniejszenia FVC przy zachowanym stosunku  $FEV_1/FVC$  [44]. Warto też nadmienić, że stwierdzenie upośledzenia czynności płuc w PFT wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia HF w przyszłości, przy czym ryzyko to jest większe w przypadku restrykcji, a także u pacjentów z HFpEF w porównaniu do HFrEF [45].

#### 1.4.3.2. Bodypletyzmografia

Bodypletyzmografia (pletyzmografia całego ciała) służy do oceny całkowitej pojemności płuc (TLC – ang. *total lung capacity*) oraz objętości zalegającej (RV – ang. *residual volume*). Ze względu na większe wymagania sprzętowe oraz wyższe koszty jest badaniem rzadziej wykonywanym niż spirometria. Jednak wobec występowania zmian restrykcyjnych u części chorych z NS, może stanowić cenne uzupełnienie dla badania spirometrycznego. Większość dotychczas opublikowanych badań została przeprowadzona w grupach pacjentów ze stenozą mitralną, u których, oprócz obniżenia  $FEV_1$  i FVC stwierdzano także zwiększenie RV, przy czym TLC pozostawała w granicach normy aż do późnego zaawansowania choroby [28, 31].

#### 1.4.3.3. Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla

Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO – ang. *diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide*) jest terminem, który jest stopniowo wypierany przez nowsze, bardziej właściwe określenie jakim jest TLCO (współczynnik transferu płucnego dla tlenu węgla, ang. *lung transfer factor for carbon monoxide*). Ocena TLCO polega na analizie zdolności

przenikania (dyfuzji) gazów (tlenku węgla) pomiędzy pęcherzykami płucnymi i krwią. Pomiar TLCO jest najczęściej wykonywany w ramach diagnostyki i monitorowania chorób płuc przebiegających z zajęciem śródmiąższu oraz do oceny ryzyka operacji z resekcją miąższu płuc. Na wartość TLCO wpływają m.in.: grubość bariery pęcherzykowo-włośniczkowej, powierzchnia wymiany gazowej oraz stężenie hemoglobiny. Liczne obserwacje udowodniły, że u pacjentów z NS dochodzi do obniżenia TLCO. [46]. Wynika to najprawdopodobniej z zachodzących w płucach licznych procesów przebudowy błony pęcherzykowo-włośniczkowej i obrzęku śródmiąższowego, które są konsekwencją wzrostu ciśnienia w naczyniach płucnych [47]. Należy podkreślić, że zmniejszone TLCO jest udokumentowanym czynnikiem pogarszającym rokowanie pacjentów z NS [48].

#### 1.4.3.4. *Badania wysiłkowe*

Sercowo-płucny test wysiłkowy (CPET, ang. *cardiopulmonary exercise test*) służy obiektywnej ocenie tolerancji wysiłku fizycznego i umożliwia przeprowadzenie diagnostyki różnicowej przyczyn duszności wysiłkowej. W grupie chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego CPET wykorzystywany jest przede wszystkim do monitorowania chorych z niewydolnością serca oraz w przy kwalifikacji do przeszczepienia serca [49, 50]. CPET wykonuje się na bieżni ruchomej lub cykloergometrze według określonego protokołu z zastosowaniem narastającego obciążenia. Badanie umożliwia ocenę szeregu parametrów, przy czym dla NS najistotniejsze są: szczytowe pochłanianie tlenu ( $VO_2\text{peak}$ ) i na progu przemian beztlenowych -  $VO_2\text{AT}$  czy wskaźnik efektywności wentylacyjnej ( $VE$  vs  $VCO_2\text{slope}$ ) [51]. CPET pozwala nie tylko na ocenę stopnia zaawansowania NS, ale także na ocenę ryzyka związanego z chorobą – przy czym wykazano, że niższa tolerancja wysiłku wykazana w CPET jest gorszym czynnikiem rokowniczym u pacjentów z HFrEF niż HFpEF [52].

Wskazania do CPET u chorych na choroby układu oddechowego obejmują ocenę postępu choroby płuc, ocenę odpowiedzi na leczenie, ocenę przedoperacyjną u chorych przed planowanym zabiegiem torakochirurgicznym oraz planowanie i monitorowanie rehabilitacji. Szczególnym wskazaniem jest diagnostyka powysiłkowego skurczu oskrzeli [53]. Zaletą CPET jest wyższa czułość w wykrywaniu zmian związanych z progresją chorób płuc czy chorób układu sercowo-naczyniowego w porównaniu do testów czynnościowych wykonywanych w spoczynku. Wadę stanowi ograniczony dostęp do badania oraz przeciwwskazania, w tym te związane z ograniczeniem mobilności chorego związane np. ze schorzeniami układu ruchu [54].

Test 6-minutowego chodu (6MWT, ang. *6-minute walk test*) jest badaniem stosunkowo prostym, łatwym do przeprowadzenia i tanim, który polega na pokonaniu przez pacjenta maksymalnie długiego dystansu w trakcie 6-minutowego forsownego marszu po korytarzu. W czasie badania monitoruje się podstawowe parametry życiowe (ciśnienie tętnicze, tętno, stopień wysycenia krwi tętniczej tlenem – SpO<sub>2</sub>, odczuwaną duszność). 6MWT jest często wykorzystywany w codziennej praktyce do monitorowania postępu chorób śródmiąższowych lub chorób obturacyjnych płuc. Wynik testu to dystans, który chory jest w stanie pokonać w czasie 6 minut (6MWD, ang. *6-minute walk distance*) oraz różnica w SpO<sub>2</sub> wyjściowej i na szczycie wysiłku.

U pacjentów z NS 6MWT jest bardziej obiektywnym badaniem tolerancji wysiłku w porównaniu do stosowanej skali NYHA, może również być wykorzystywany do oceny odpowiedzi pacjentów na zastosowane leczenie czy do oceny rokowania [55]. Wykazano, że u chorych z NS 6MWD < 300 m wiąże się z istotnie większą śmiertelnością w porównaniu do grupy chorych, u których 6MWD wynosił > 300 m [56].

Powyższe dane pokazują, że wykonywanie PFT może być źródłem dodatkowych informacji pomocnych zarówno w diagnostyce, jak i w leczeniu pacjentów z NS. Jak dotąd najczęściej wykorzystywanym badaniem czynnościowym jest spirometria, podczas gdy pletyzmografia i TLCO oraz testy wysiłkowe pozostają stosunkowo rzadko stosowane w codziennej praktyce, zwłaszcza u chorych z NS.

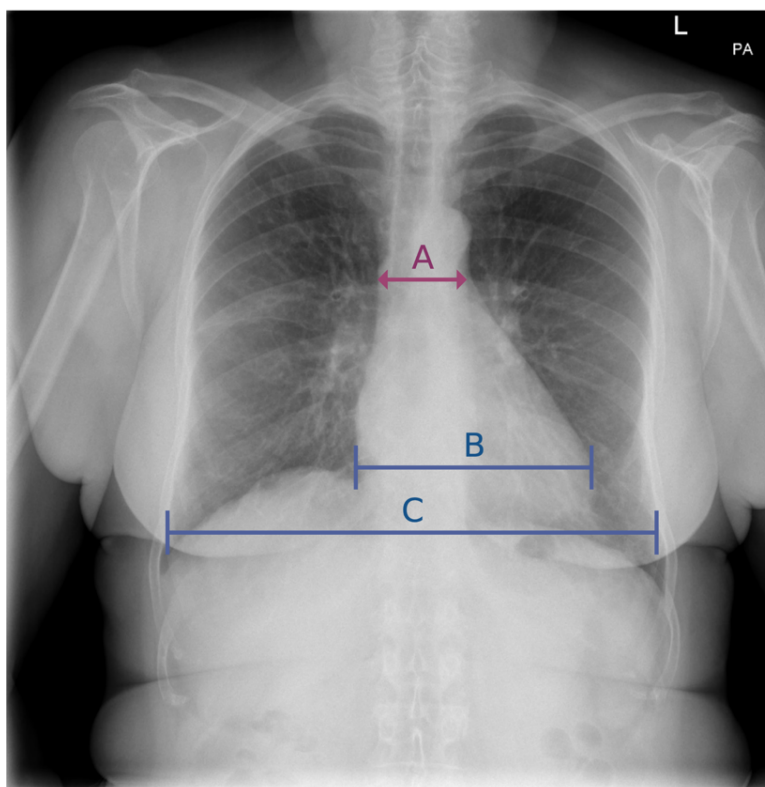
#### *1.4.4. Wpływ NS na zmiany widoczne w badaniach obrazowych płuc*

Badania obrazowe zarówno serca, jak i płuc pełnią istotną rolę nie tylko w ustalaniu etiologii NS, ale mają też kluczowe znaczenie w określaniu stopnia zaawansowania choroby i w doborze odpowiedniej metody leczenia. Echokardiografia jest podstawowym elementem algorytmu rozpoznawania i klasyfikacji NS, a jej zastosowanie zostało już omówione powyżej. Warto jednak pamiętać o innych metodach obrazowania, które mogą dopełnić tę ocenę, takich jak: RTG, TK klatki piersiowej czy USG płuc oraz bardziej zaawansowany RM. Poniżej zostanie omówiona rola badań obrazowych płuc, które mogą być wykorzystywane w diagnostyce i leczeniu chorych z NS.

##### *1.4.4.1. Radiogram klatki piersiowej (RTG)*

RTG klatki piersiowej jest podstawowym badaniem, które może zostać zlecone już w Izbie Przyjęć, przez lekarza POZ, specjalistę lub w warunkach leczenia szpitalnego chorego z NS. Celem wykonania RTG klatki piersiowej u chorego z NS jest ocena krążenia płucnego oraz wykluczenie innych chorób, które mogą imitować lub stanowić powikłanie NS [57].

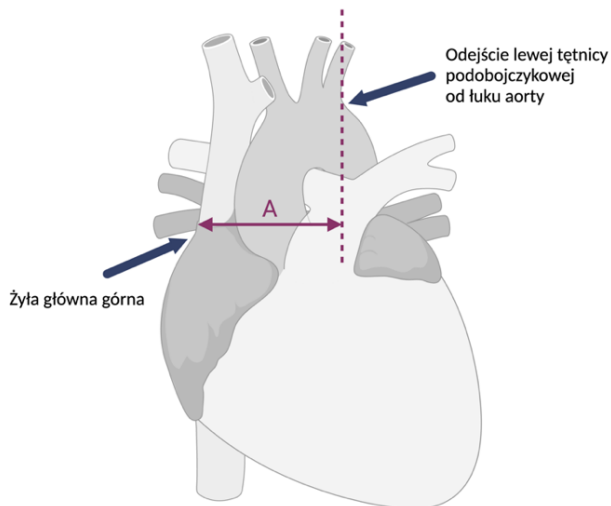
RTG w prosty i szybki sposób pozwala przede wszystkim ocenić krążenie płucne. Jednym z pierwszych parametrów możliwych do oceny na radiogramie wykonanym w projekcji PA jest tzw. wskaźnik sercowo-płucny (WSP). Jest to iloraz największego wymiaru poprzecznego serca i największego wymiaru poprzecznego klatki piersiowej. Wartość  $WSP > 0,5$  jest nieprawidłowa i mówi o powiększonej sylwetce serca [58]. Jest to następstwo rozwijającego się już na początku choroby powiększenia lewego przedsionka i lewej komory (rycina 10).



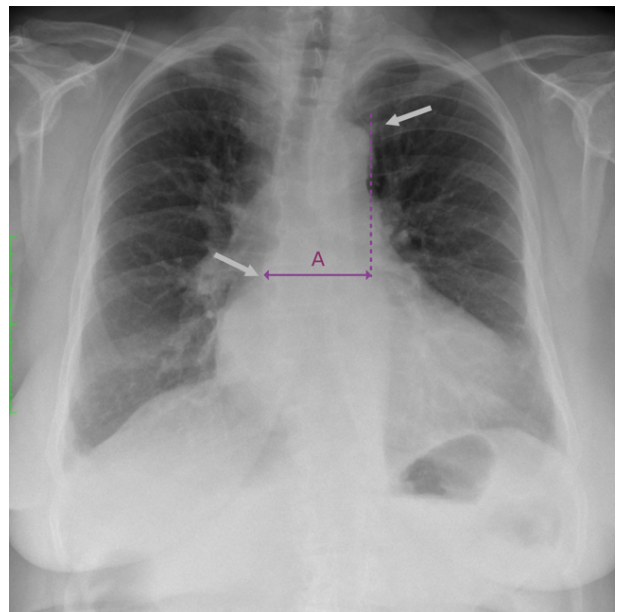
Rycina 10. Obraz radiologiczny płuc u pacjenta z NS. A: szypuła naczyniowa; B: największy wymiar sylwetki serca, C: największy wymiar klatki piersiowej,  $WSP=B/C$ . Rycina utworzona za pomocą BioRender.com.

Kolejne widoczne w RTG cechy NS wynikają już z zastoju płucach. Początkowo, przy niewielkim wzroście PCWP (13-18 mmHg), gdy płyn zaczyna gromadzić się grawitacyjnie w dolnych partiach płuc, dochodzi do redystrybucji przepływu krwi [59]. Na RTG widoczne jest to jako poszerzenie żył górnych płatów. Objaw ten określa się w radiologii redystrybucja naczyń płucnych (ang. *cephalisation*). Powszechnie stosowanym w radiologii wskaźnikiem objętości krwi krążącej jest pomiar szypuły naczyniowej. Jej szerokość jest mierzona od punktu, w którym żyła główna górna przecina prawe oskrzele główne do linii prostopadłej

w punkcie odejścia lewej tętnicy obojczykowej od łuku aorty (ryciny 11 i 12) [60]. Prawidłowo szypuła naczyniowa powinna być mniejsza niż  $48 \pm 5$  mm [61].



Rycina 11. Schemat pomiaru szypuły naczyniowej (A).  
Rycina utworzona za pomocą BioRender.com



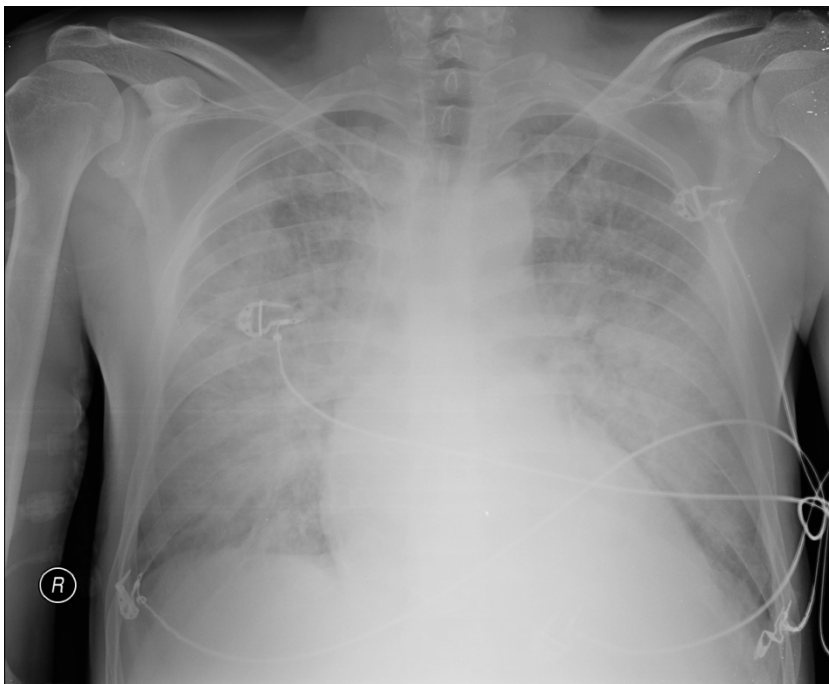
Rycina 12. RTG klatki piersiowej pacjenta z NS przedstawiające pomiar szypuły naczyniowej (A).

Przy dalszym wzroście PCWP do 18-25 mmHg dochodzi do obrzęku śródmiąższowego, a płyn zaczyna kumulować się w tkance okołonaczyniowej oraz międzyzrazikowej [59]. W pierwszym przypadku stwierdza się wzmożenie rysunku naczyniowego z jednoczesnym poszerzeniem okolicy wnękowej, a także charakterystyczne otoczki wokół oskrzelików i naczyń związane z obrzękiem ich ścian (ang. *peribronchial cuffing*) [62]. W drugim przypadku można natomiast zauważyć płyn w szczelinach międzypłatowych oraz tzw. linie Kerleya B. Są to niewielkie poziome linie, o długości ok. 1-2 cm, zlokalizowane podopłucnowo, często blisko kąta żebrowo-przeponowego, które odpowiadają poszerzonym przegrodom międzyzrazikowym (rycina 13) [62].

Wraz z progresją NS i wyczerpaniem mechanizmów adaptacyjnych dochodzi do wzrostu PCWP  $>25$  mmHg, a w konsekwencji do rozwoju obrzęku pęcherzykowego płuc [59]. Na radiogramie odpowiadają mu nieostre i rozlane zacienienia, na tle których widoczny jest bronchogram powietrzny, a towarzyszący tym zmianom wysięk opłucnowy widoczny jest jako spłylenie kąta żebrowo-przeponowego (rycina 14). Opisane powyżej objawy są często spotykane u pacjentów z zaostrzeniem NS [63] i oceniane w codziennej praktyce. Zmiany zachodzące w płucach wraz ze wzrostem PCWP są podsumowane na rycinie 15.

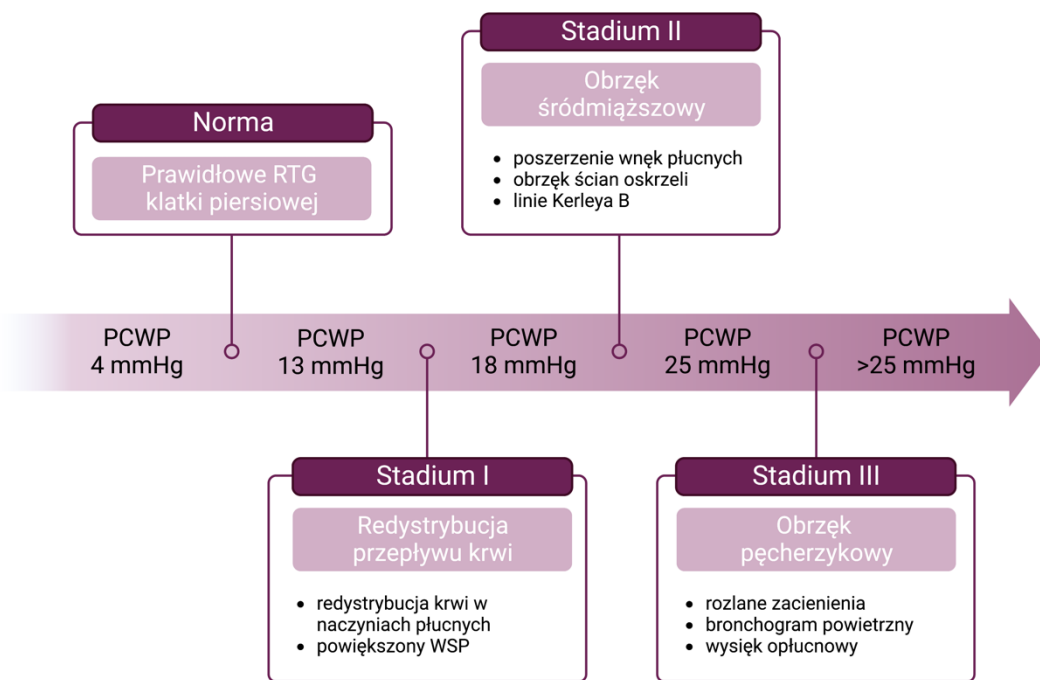


*Rycina 13. Radiogram klatki piersiowej przedstawiający zmiany w płucach wskazujące na obrzęk śródmiąższowo-pęcherzykowy.*



*Rycina 14. Obrzęk płuc widoczny na radiogramie klatki piersiowej.*

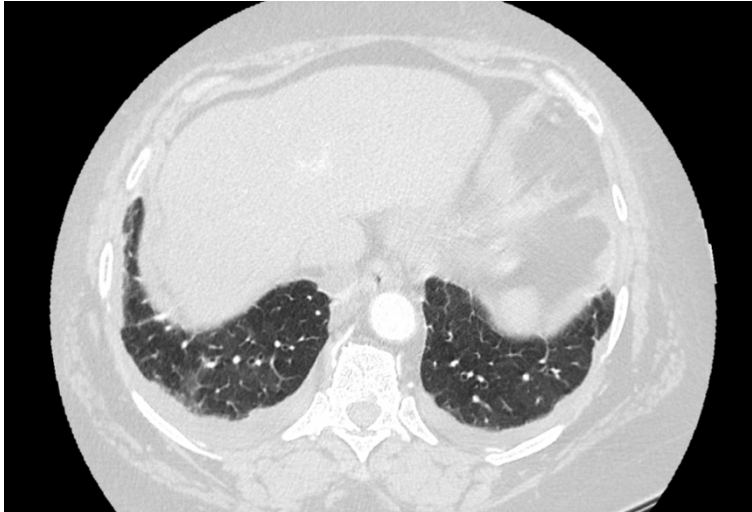
Jednakże trzeba tutaj podkreślić, że zmiany te nie są wystarczająco czułe i swoiste dla NS, żeby wystarczały do postawienia lub wykluczenia diagnozy [64, 65]. Obrzęk płuc może być skutkiem innych chorób, zarówno dotyczących serca (ostry zespół wieńcowy, zaburzenia rytmu serca), jak i pozasercowych (zapalenie płuc, ostra niewydolność oddechowa, przewodnienie, udar mózgu) [66]. Dlatego RTG powinno być pierwszym krokiem diagnostycznym, a jego wynik powinien ukierunkować dalsze postępowanie.



Rycina 15. Następujące po sobie stadia NS w zależności od wartości ciśnienia zaklinowania tętnicy płucnej (PCWP). Podano najbardziej charakterystyczne dla każdej z faz zmiany płuc obserwowane w RTG. WSP – wskaźnik sercowo-płuczny. Rycina utworzona za pomocą Biorender.com.

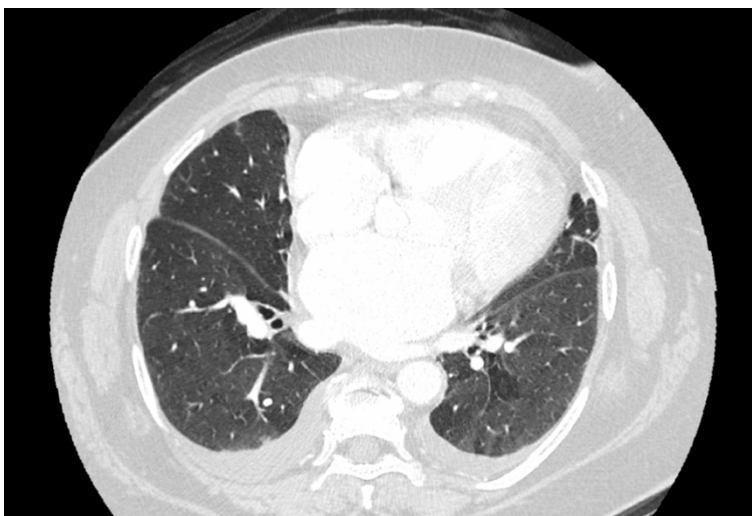
#### 1.4.4.2. Tomografia komputerowa klatki piersiowej

TK klatki piersiowej jest złotym standardem w diagnostyce chorób płuc, jednakże nie jest rutynowo wykonywana u chorych z NS i nie jest uwzględniana w zaleceniach ESC/AHA dotyczących diagnostyki i leczenia NS [67]. Nie jest to powszechnie stosowane badanie prawdopodobnie także ze względu na większy jego koszt, mniejszą dostępność czy większe narażenie pacjenta na promieniowanie jonizujące w porównaniu do RTG. Niemniej jednak TK, a w szczególności tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (TKWR, ang. HRCT – *High Resolution Computed Tomography*), umożliwia dokładniejsze i bardziej przejrzyste uwidocznienie płuc i śródpiersia w porównaniu do RTG. Dzięki temu daje możliwość zobrazowania wpływu NS na układ oddechowy [68]. W codziennej praktyce do rozpoznania NS rutynowo stosuje się analizę obrazu RTG i pomiar NT-proBNP w surowicy krwi. Z kolei TK może ze znacznie większym prawdopodobieństwem pomóc w wykluczeniu innych przyczyn ostrej duszności u pacjentów, np. zatorowości płucnej, zapalenia płuc, zaostrenia ILD. Zmiany związane z NS uwidocznione w TK są odpowiednikami nieprawidłowości znajdujących w RTG i również są efektem gromadzenia płynu w płucach [69]. Częstymi cechami są nierównomiernie podwyższona gęstość miąższu płucnego oraz zacienienia typu matowego szkła, które świadczą o częściowej utracie upowietrzenia pęcherzyków, przy jednoczesnym zachowaniu rysunku naczyniowego (rycina 16).



*Rycina 16. Zacienienia typu matowego szkła, pogrubienie przegród międzyzrazikowych oraz niewielka ilość płynu w obu jamach widoczne w TK klatki piersiowej.*

Innym typowym znaleziskiem jest pogrubienie pęczków oskrzelowo-naczyniowych, mówiące o poszerzeniu średnicy naczyń płucnych, a także pogrubienie przegród międzyzrazikowych. Pierwsze z nich wyróżniamy, gdy średnica tętnicy jest powiększona względem leżącego przy niej oskrzela, drugie zaś są linijnym, podopłucnowym zgrubieniem sugerującym płyn w tkance śródmiąższowej. Ponadto powyższym objawom zastoju w płucach często może towarzyszyć płyn (prześiek) w jamach opłucnowych (rycina 17) [70]. Coraz częściej zwraca się uwagę na jeszcze jedną cechę – umiarkowanego stopnia (<20 mm) powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia, przede wszystkim węzłów przytchawicznych dolnych prawych i podostrogowych (rycina 18) [71]. Niestety żadna z wymienionych cech wynikających z NS nie jest na tyle swoista, by wystarczyła do postawienia diagnozy, a częstość jej występowania w grupie pacjentów z NS różni się w zależności od przeprowadzonego badania [72].



*Rycina 17. Nierównomiernie podwyższona gęstość miąższu płucnego, zaznaczenie szczelin międzypłatowych i niewielka ilość płynu w obu jamach opłucnej widoczne w obrazie TK klatki piersiowej.*





Rycina 18. Poszerzenie pnia płucnego, płyn w obu jamach opłucnowych i powiększenie węzłów chłonnych podostrogowych (gr. 7) widoczne w TK klatki piersiowej.

Podsumowanie różnic zmian w płucnych w RTG i TK przedstawia rycina 19.

### Porównanie zmian płucnych w RTG i TK

Stadia objawów NS	RTG	TK	Wyjaśnienie
<b>Redystrybucja</b> Stadium I	Redystrybucja	Redystrybucja	Poszerzenie żył płucnych płatów górnych względem płatów dolnych na skutek zwiększonej objętości płynu pozanaczyniowego w krążeniu małym
	Powiększony wskaźnik sercowo-płucny	Powiększony wskaźnik sercowo-płucny	Powiększenie serca, wskazuje na chorobę serca jako przyczynę zmian płucnych
	Poszerzona szypuła naczyniowa	Poszerzenie żyły głównej górnej, żyły nieparzystej	Poszerzenie żyły głównej górnej, żyły nieparzystej na skutek zwiększonego powrotu żylnego
<b>Obrzęk śródmiąższowy</b> Stadium II	Poszerzenie wnęk płucnych i naczyń płucnych	Pogrubienie pęczków oskrzelowo-naczyniowych	Wyraz obrzęku ściany oskrzela i tkanki okołoskrzelowej
	Linie Kerleya B	Pogrubienie przegród międzyzrakowych	Świadczy o nadmiarze płynu pozanaczyniowego w szczelinach międzyzrakowych
<b>Obrzęk pęcherzykowy</b> Stadium III	Zagęszczenia odwnękowe (tzw. skrzydła nietoperza / motyla)	Zagęszczenia o typie szyby matowej	Wskazuje na gromadzenie płynu w pęcherzykach płucnych i o spadku ich upowietrznienia
	Bronchogram powietrzny	Konsolidacje z powietrznym bronchogramem	Zagęszczenia wynikające z wypełnienia pęcherzyków z zachowanym światłem oskrzeli na tle bezpowietrznego miększu płucnego

Rycina 19. Porównanie zmian widocznych w RTG i TK klatki piersiowej w kolejnych stadiach zaawansowania NS. Rycina utworzona za pomocą Biorender.com.

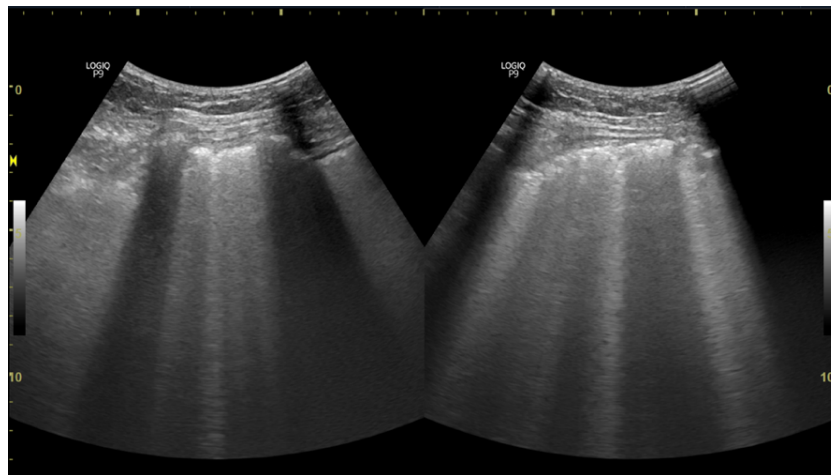
#### 1.4.4.3. *Badanie ultrasonograficzne (USG) płuc*

USG jest szybką, tanią i nieinwazyjną metodą diagnostyczną znajdującą zastosowanie w wielu klinicznych dziedzinach medycyny. Mimo że przez długi czas dominowało przekonanie o braku jej przydatności w obrazowaniu płuc, to w świetle nowych dowodów, uzyskanych w oparciu o badania przeprowadzone na przestrzeni ostatnich dwóch dekad, pogląd ten stopniowo ulega zmianie. USG płuc staje się coraz częściej wykorzystywane zarówno w diagnostyce, jak i monitorowaniu leczenia chorób układu oddechowego. W pneumonologii USG jest obecnie stosowane np. w diagnostyce płynu w jamie opłucnowej, zastoju w krążeniu płucnym czy jako wczesny element postępowania u chorych z ostrą dusznością. W związku z tym naturalna wydaje się możliwość jego wykorzystania także w obserwacji zmian w płucach u pacjentów z NS, zwłaszcza że USG charakteryzuje się wyższą czułością i swoistością w zakresie rozpoznawania zastoju w krążeniu płucnym w porównaniu do najczęściej wykonywanego w ostrych stanach klinicznych RTG klatki piersiowej [73]. Wykorzystanie ultrasonografii w NS opiera się w głównej mierze na uwidocznieniu tzw. artefaktów linii B. Są one hiperechogenicznymi, pionowymi liniami rozciągającymi się od linii opłucnej aż do końca ekranu i poruszającymi się wraz ze ślizganiem się opłucnej [74]. Choć mechanizm powstawania linii B nie został w pełni poznany, uważa się, że tak jak inne artefakty o typie "ogona komety" powstają one wskutek zjawiska rewerberacji - wielokrotnych odbić fali dźwiękowej od względnie blisko położonych reflektorów dla tej fali. Warunki dla wystąpienia rewerberacji w USG stwarza obecność drobnego, uwodnionego ogniska otoczonego pęcherzykami powietrza (rycina 20).



Rycina 20. Linie B widoczne w USG płuc

Z taką sytuacją mamy do czynienia, gdy płyn gromadzi się w obrębie przegród międzyzrazikowych czy międzypłatowych płuca w toku rozwoju zastoinowej NS. W pewnym uproszczeniu można je zatem porównać do opisywanych na radiogramie linii Kerleya B. Oczywiście pogrubienie przegród międzyzrazikowych nie jest charakterystyczne jedynie dla zastoju w płucach i może występować także w chorobach śródmiąższowych płuc, zapaleniach płuc czy ARDS (ang. *acute respiratory distress syndrome*). Innymi słowy samo występowanie linii B cechuje się niską swoistością, a kluczem do właściwej interpretacji ich znaczenia ma kontekst kliniczny i uwzględnienie wyników innych badań. Należy pamiętać, że pojedyncze linie B uwidaczniane u podstawy płuc nie świadczą o patologii. Aktualnie przyjmuje się, że dopiero  $\geq 3$  linie uwidocznione w jednej pozycji głowicy są nieprawidłowym znaleziskiem i stanowią jedno z kryteriów rozpoznania tzw. zespołu śródmiąższowego [75]. W przypadku zastoju w krążeniu płucnym linie B najczęściej występują obustronnie, symetrycznie i lokalizują się głównie w dolnych partiach płuc. Co istotne, liczba linii B okazała się ściśle korelować ze stopniem zaawansowania zastoju płucnego [75]. Z czasem, z powodu znacznego zwiększenia się ilości wody nagromadzonej w śródmiąższu płuca, linie B stają się na tyle liczne, że zlewają się ze sobą, tworząc tzw. „białe płuco”. To z kolei jest cechą tzw. zespołu śródmiąższowo-pęcherzykowego i jest swego rodzaju odpowiednikiem zacienień szyby matowej opisywanych w TK (rycina 21) [76].



Rycina 21. Zespół śródmiąższowo-pęcherzykowy w USG płuc.

Kolejną zaletą USG płuc jest pojawianie się linii B już na wczesnym etapie zastoju w płucach, kiedy inne charakterystyczne cechy - takie jak duszność czy zjawiska osłuchowe – są jeszcze nieobecne [77]. Powszechnym, dobrze udokumentowanym i najdłużej wykorzystywanym zastosowaniem USG w chorobach układu oddechowego jest ocena

obecności płynu w jamie opłucnowej. Ze względu na swoją wysoką czułość, umożliwiającą wykrycie już nawet niewielkiej ilości płynu (ok. 5-20 ml) [78], USG jest przez wielu uważane za złoty standard w diagnostyce płynu w opłucnej (rycina 22). Jest to istotne w kontekście pacjentów z NS, ponieważ to właśnie NS jest jedną z najczęstszych przyczyn gromadzenia się płynu w jamie opłucnej [79]. Dodatkowym atutem USG w kontekście chorób płuc jest możliwość przyłóżkowej oceny nie tylko płuc czy opłucnej, ale także ocena wypełnienia i zapadalności oddechowej żyły głównej dolnej, ocena uciskowa żył głębokich kończyn dolnych czy ocena echokardiograficzna wg uproszczonego schematu. Często pozwala to znacząco skrócić ścieżkę diagnostyczną u chorych z ostrą dusznością, zwłaszcza w warunkach Izby Przyjęć czy Szpitalnego Oddziału Ratunkowego, ale także u chorych hospitalizowanych, których stan uległ nagłemu pogorszeniu (protokół BLUE) [80-82].

Reasumując, USG płuc jest coraz bardziej docenianym elementem diagnostyki i monitorowania leczenia chorych z NS. Zarówno jego prostota, szybkość, jak i możliwość wykonania badania przyłóżkowo u pacjenta w ciężkim stanie klinicznym sprawiają, że USG staje się powszechnie wykorzystywanym narzędziem używanym w diagnostyce i leczeniu chorych z NS [83, 84].

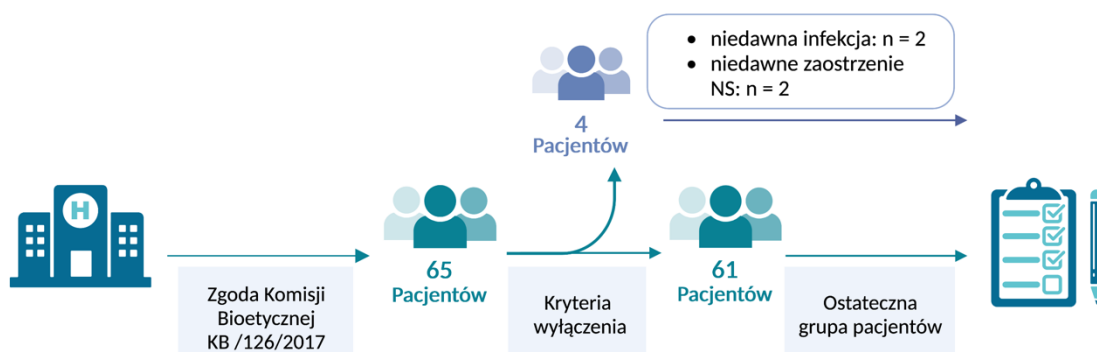


Rycina 22. Płyn w jamie opłucnej widoczny w badaniu USG.

## 2. Materiały i metody

### 2.1. Projekt badania

Badanie będące podstawą niniejszej rozprawy było badaniem obserwacyjnym, kohortowym i jednoośrodkowym, które zostało przeprowadzone w Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2018-2023. Do badania włączono 65 objawowych pacjentów z przewlekłą NS w stadium I-III nasilenia objawów wg skali NYHA, u których wcześniej nie rozpoznano przewlekłych chorób płuc. Czterech pacjentów zostało wyłączonych z ostatecznej analizy ze względu na kryteria wyłączenia: u 2 osób niedawne zaostrzenie NS, u 2 niedawna infekcja dróg oddechowych (rycina 23). Projekt badania uzyskał pozytywne opinie Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym: KB/126/2017 (kopie opinii załączono w rozdziale 6). Wszyscy pacjenci wyrazili świadomą, pisemną zgodę na udział w badaniu. Badanie zarejestrowano w rejestrze badań klinicznych ClinicalTrials.gov: NCT 04349735.



Rycina 23. Schemat projektu badania. Rycina utworzona za pomocą Biorender.com.

### 2.2. Założenia i cele pracy

NS jest częstą chorobą występującą zwłaszcza u osób starszych [1]. Ponad połowę przypadków stanowią chorzy z HFpEF, wśród których podkreśla się częste występowanie chorób współistniejących, między innymi chorób układu oddechowego (przede wszystkim POChP) i zaburzeń oddychania w czasie snu [1]. Aktualne rekomendacje wskazują na potrzebę badań i dokładniejszego scharakteryzowania grupy chorych z HFpEF [1]. Z drugiej strony wiadomo, że NS wpływa na pojawianie się zaburzeń funkcji płuc oraz zmian wtórnych do NS w płucach, a ich interpretacja może stanowić wyzwanie dla klinicystów. Najczęściej opisywane objawy NS zarówno podmiotowe (duszność, spadek tolerancji wysiłku, zmęczenie), jak i przedmiotowe (tachykardia, trzeszczenia nad polami płuc, objawy płynu w jamie opłucnej) nie

są patognomoniczne dla NS, ale mogą wynikać także z chorób układu oddechowego. Również interpretacja wyników badań czynnościowych układu oddechowego czy badań obrazowych płuc u chorych z NS może stwarzać trudności w rozróżnieniu pomiędzy chorobami serca a chorobami płuc, co może przyczyniać się do niepotrzebnego rozszerzania diagnostyki i narażania pacjentów z NS na liczne niepotrzebne badania, w tym inwazyjne.

Większość przeprowadzonych dotąd badań naukowych dotyczących zmian w płucach wtórnych do NS opiera się w głównej mierze na chorych z zaawansowaną HFrEF, z wadami zastawkowymi lub będących kandydatami do transplantacji [28]. Zdecydowanie mniej jest prac oryginalnych dotyczących zmian w płucach u chorych z HFpEF. W związku ze starzejącym się społeczeństwem, a co za tym idzie – potencjalnym wzrostem częstości występowania HFpEF u osób starszych - wydaje się, że badanie dotyczące wpływu NS na zmiany w układzie oddechowym, zwłaszcza w grupie pacjentów z HFpEF, jest uzasadnione. Dlatego, mając na względzie powyższe obserwacje, sformułowano cel główny i cele szczegółowe badania składającego się na rozprawę doktorską.

#### *2.2.1. Cel główny*

Ocena częstości występowania zmian strukturalnych i zaburzeń funkcji płuc u chorych z przewlekłą, objawową, wyrównaną NS.

#### *2.2.2. Cele szczegółowe*

1. Ocena częstości występowania i spektrum zmian strukturalnych w płucach stwierdzanych w badaniach obrazowych (TK klatki piersiowej, USG płuc) u chorych z NS.
2. Ocena częstości występowania i rodzaju zaburzeń czynności płuc u pacjentów z NS.
3. Ocena częstości występowania nierozpoznanych wcześniej chorób płuc u chorych z NS.
4. Ocena różnic w występowaniu chorób płuc u pacjentów z HFpEF w porównaniu do innych chorych z NS.
5. Ocena różnic w występowaniu zmian strukturalnych w płucach u chorych z HFpEF w porównaniu do innych chorych z NS.
6. Ocena różnic w występowaniu zaburzeń funkcji układu oddechowego u pacjentów z HFpEF w porównaniu do innych chorych z NS.

### 2.3. Pacjenci

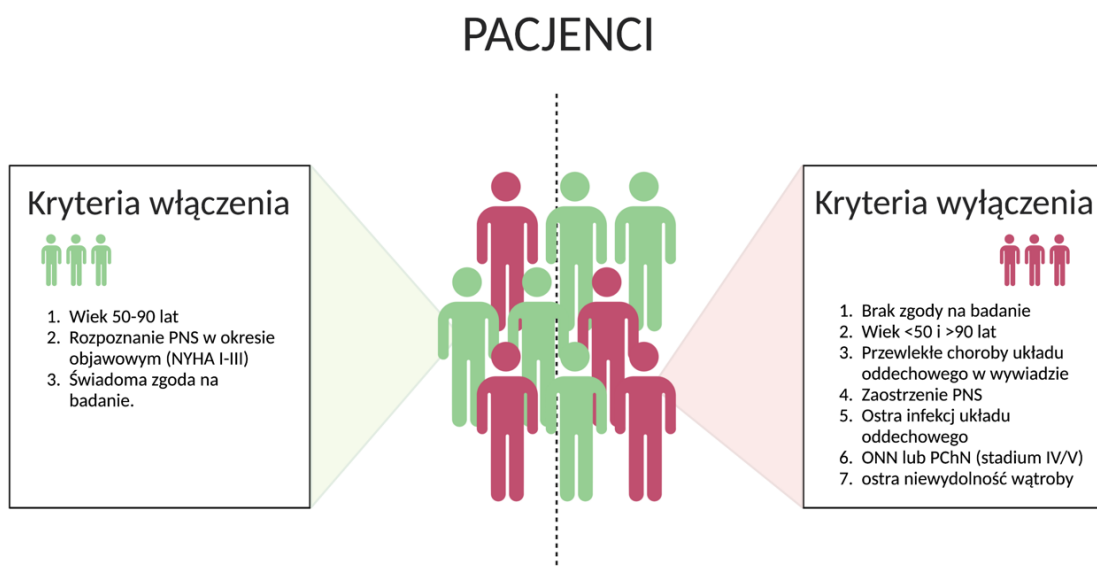
Do badania zakwalifikowano chorych, którzy spełnili wszystkie kryteria włączenia i u których nie stwierdzono kryteriów wykluczenia (rycina 24).

Do kryteriów włączenia zaliczono:

1. wiek 50-90 lat,
2. rozpoznanie przewlekłej NS w okresie objawowym tzn. nasilenia objawów I-III wg NYHA,
3. świadoma zgoda na badanie.

Kryteria wyłączenia uwzględniały natomiast:

1. brak zgody na badanie,
2. wiek <50 i >90 roku życia,
3. wcześniej rozpoznane lub leczone przewlekłe choroby układu oddechowego,
4. zaostrzenie przewlekłej NS wymagające hospitalizacji lub intensyfikacji leczenia farmakologicznego w ciągu 14 dni przed włączeniem do badania,
5. objawy ostrej infekcji układu oddechowego w ciągu 14 dni (gorączka  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  i przynajmniej jeden z objawów ostrej infekcji dróg oddechowych: ostry kaszel, krwioplucie, ropne odkrztuszanie).
6. ostra niewydolność nerek lub przewlekła choroba nerek w stadium IV lub V.
7. ostra niewydolność wątroby.



Rycina 24. Schemat przedstawiający kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania. ONN - ostra niewydolność nerek; PChN - przewlekła choroba nerek. Rycina utworzona za pomocą Biorender.com.

#### 2.4. Metodologia badań

U pacjentów włączonych do badania przeprowadzono poszerzoną diagnostykę układu oddechowego. W ramach niej wykonano następujące badania:

- a) badanie przedmiotowe i podmiotowe,
- b) podstawowe badania laboratoryjne krwi obwodowej (w tym: morfologia krwi obwodowej, NTproBNP, troponina, CRP, kreatynina),
- c) badanie gazometryczne krwi tętniczej wykonywane w spoczynku przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym,
- g) badanie elektrokardiologiczne,
- h) badanie echokardiograficzne,
- i) TK klatki piersiowej (z analizą obrazów TKWR),
- j) badanie USG płuc,
- k) badania czynnościowe układu oddechowego:
  - a. spirometria, dodatkowo w przypadku obturacji próba rozkurczowa z użyciem 80 mcg bromku ipratropium,
  - b. pletyzmografia,
  - c. ocena współczynnika transferu płucnego dla tlenu węgla (TLCO).

Dodatkowo w przypadku podejrzenia astmy wykonywano pomiar cząsteczek tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FeNO) i badanie panelu swoistych IgE z alergenami wziewnymi. Przy podejrzeniu choroby śródmiąższowej płuc wywiady były uzupełniane o narażenie zawodowe, narażenie domowe na kontakt z alergenami organicznymi, wcześniejsze leczenie, które mogło prowadzić do wystąpienia zmian śródmiąższowych płuc oraz wywiady dotyczące objawów chorób układowych. W tej grupie chorych dodatkowo wykonywano badania serologiczne w kierunku chorób tkanki łącznej lub oznaczenie precypityn w kierunku alergenów organicznych. Jeżeli w badaniu TK klatki piersiowej zostały opisane nieprawidłowe zmiany w płucach, które stanowiły podstawę do przeprowadzenia bronchofiberoskopii, chory był kwalifikowany do jej wykonania, o ile wyraził zgodę na jej przeprowadzenie. Analiza występowania objawów NS i stopnia ich nasilenia została przeprowadzona z użyciem sporządzonych na potrzeby badania ankiet. Ujednolicone formularze zostały również zaprojektowane do oceny zmian w płucach w badaniach TK i USG.



## 2.5. Definicje

NS rozpoznawano na podstawie obecności objawów przedmiotowych i podmiotowych NS z jednocześnie występującymi obiektywnymi dowodami dysfunkcji serca udokumentowanymi w badaniu echokardiograficznym lub – w przypadku HFpEF – z podwyższonym stężeniem NTproBNP [16].

POChP rozpoznawano w przypadku występowania czynników ryzyka i objawów, takich jak przewlekły kaszel i/lub duszność oraz udokumentowaną nieodwracalną obturację dróg oddechowych w badaniu spirometrycznym [85].

Rozpoznanie astmy opierało się na występowaniu napadowej duszności, świszczącego oddechu lub kaszlu oraz udokumentowanej odwracalnej obturacji dróg oddechowych w badaniu spirometrycznym wraz z atopią (stwierdzaną jako podwyższenie stężenia IgE) lub zwiększoną liczbą eozynofili w krwi obwodowej (>300 komórek/ul) lub podwyższonym FeNO (>35 ppb) [86, 87].

RozpoznanieILD ustalano na podstawie obecności objawów klinicznych, udokumentowania narażenia na czynnik organiczny w przypadku podejrzenia zapalenia płuc z nadwrażliwości lub narażenia na lek w przypadku podejrzenia zmian śródmiąższowych płuc polekowych oraz obecności charakterystycznych zmian uwidocznionych w TKWR klatki piersiowej [88]. Rozpoznanie rozstrzeni oskrzeli było stawiane na podstawie TK klatki piersiowej [89].

Badania echokardiograficzne wykonywano aparatem VIVID 9 (GE Healthcare, Horten, Norway), które później były analizowane na oprogramowaniu komputerowym EchoPAC (wersja 202 i 204) przez doświadczonego kardiologa. Pomiarów wykonywano u pacjentów w pozycji leżącej na lewym boku z uniesioną lewą kończyną górną z wykorzystaniem prezentacji dwuwymiarowej (2-D) oraz techniki dopplerowskiej (dopplera fali pulsacyjnej (PW), dopplera fali ciągłej (CW), dopplera tkankowego (TDI) oraz dopplera kolorowego). Stosowano projekcje w osi przymostkowej długiej i krótkiej oraz koniuszkowej 2-, 3- i 4-jamowej. W badaniu ECHO oceniano m.in. następujące zmienne: wymiary lewej i prawej komory oraz lewego przedsionka, grubość przegrody międzykomorowej, grubość ściany tylnej, a także wymiar aorty wstępującej. LVEF była oceniana za pomocą dwupłaszczyznowej metody sumowania dysków Simpsona. Masę lewej komory (LVM, *left ventricular mass*), wartość fali E/A (metoda PW) oraz wartość prędkości e' części przegrodowej i bocznej pierścienia mitralnego (metoda TDI) obliczano i oceniano zgodnie z wytycznymi American Society of Echocardiography [90]. Pojemność minutową określano jako iloczyn częstości serca i objętości

wyrzutowej. Dodatkowo oceniane były parametry skurczowe prawej komory, takie jak: pomiar wychylenia skurczowego pierścienia trójdzielnego (TAPSE) czy skurczowa prędkość miokardialna bocznej części pierścienia zastawki trójdzielnej (RV S').

TK klatki piersiowej wykonywano przy użyciu 64-rzędowego aparatu Optima CT660; GE HealthCare, USA (kolimacja 1,25-mm, napięcie i natężenie lampy 140 kV, 100–250 mA). Obrazy analizowano na oknie płucnym i śródpiersiowym. Dla oceny mięszu płucnego analizowano obrazy poprzeczne o grubości warstwy 1-1,25 mm (TKWR). W przypadku braku przeciwwskazań wykonywano spiralną tomografię cienkowarstwową z kontrastem, w przeciwnym razie wykonywano TK bez kontrastu. TK klatki piersiowej była oceniana przez doświadczoną specjalistę z dziedziny radiologii oraz przez pulmonologa. W zależności od rodzaju i rozmieszczenia nieprawidłowych zmian opisywanych w TK, były one później klasyfikowane jako związane lub niezwiązane z NS. Listę potencjalnych nieprawidłowości związanych z NS przedstawiono na rycinie 25. Do analizy włączano dane po wspólnym uzgodnieniu opinii przez obu lekarzy. W celu zobiektywizowania diagnozy radiolog nie był informowany o postawionym u pacjentów rozpoznaniu NS, jednakże pulmonolog już tak. Dla każdego pacjenta zsumowano łączną liczbę opisanych różnych typów nieprawidłowości płuc związanych z NS.

Badania czynnościowe płuc wykonywano spirometrem Lung Test 1000 (MES, Kraków) i pletyzmografem BodyBox 500 (Medisoft, Belgia) zgodnie z wytycznymi ERS i PTCHP [37-39]. Analizę wyników przeprowadzono tylko w przypadku spełnienia kryteriów powtarzalności i poprawności wykonania badania spirometrycznego. Obturację rozpoznawano, jeśli wskaźnik  $FEV_1/FVC$  był obniżony poniżej dolnej granicy normy (<5 percentyla). W przypadku obturacji wykonywano próbę odwracalności oskrzeli stosując 80 mcg bromku ipratropium i wykonując kontrolną spirometrię po 45 minutach. Zaburzenia restrykcyjne rozpoznawano w przypadku obniżenia całkowitej pojemności płuc (TLC) poniżej dolnego limitu normy mierzonej w pletyzmografii (<5 percentyla). Ze względu na trudności w prawidłowym wykonaniu pletyzmografii 4 pacjentów nie zdołało wykonać poprawnie testu, a ich wyniki dotyczące pletyzmografii nie zostały uwzględnione w końcowej analizie. Upośledzenie dyfuzji diagnozowano, jeśli wskaźnik TLCO był obniżony poniżej dolnej granicy normy (<5 percentyla).

USG płuc wykonywano za pomocą aparatu GE LogiQ P9 przy użyciu głowicy konweksowej (C1-5), a dodatkowo przy ocenie opłucnej korzystano z głowicy liniowej (L9). Przednią i boczną powierzchnię klatki piersiowej badano w pozycji leżącej, a grzbietową – w pozycji siedzącej, dzieląc ją sumarycznie na 27 obszarów (14 nad prawym płucem i 13 nad

lewym płucem): od przodu i boku obszar górny (2. międzyżebro), środkowy (5. międzyżebro) i dolny (8-9. międzyżebro), od strony grzbietowej obszar ponad grzebieniem łopatki, pomiędzy grzebieniem łopatki a dolnym kątem łopatki i obszar podłopatkowy - odpowiednio w liniach: przykręgosłupowej, łopatkowej, pachowej tylnej – w dwóch obszarach: 7-8. międzyżebra i 9-10. międzyżebra.

Każdy z nich był analizowany pod kątem: 1) obecności i liczebności linii B; 2) obecności konsolidacji; 3) grubości linii opłucnej; 4) jakościowych zmian linii opłucnej; 5) objętości płynu w jamach opłucnowych oraz 6) stosunku średnicy przekroju żyły głównej dolnej (IVC, ang. *inferior vena cava*) do aorty brzusznej powyżej odejścia tętnic nerkowych. Wyniki podano jako sumę pól, w których stwierdzano odpowiednio wymienione wyżej nieprawidłowości, a w przypadku przekroju żyły głównej i aorty - jako wartości podane w milimetrach.

### Lista potencjalnych zmian płucnych wtórnych do NS możliwych do stwierdzenia w TK klatki piersiowej

- |   |  |
|---|--|
| <p><b>1</b> Gładkościennne, obustronne pogrubienie przegród międzyzrazikowych</p>   | <p><b>7</b> Przewlekły zastój śródmiąższowy:<br/>- grubościennne pogrubienie przegród międzyzrazikowych i zagęszczenia siateczkowate i typu szyby matowej</p>        |
| <p><b>2</b> Poszerzenie centralnych tętnic w stosunku do towarzyszących oskrzeli</p>  | <p><b>8</b> Obrzęk pęcherzykowy płuc:<br/>- rozległe obszary szyby matowej w centralnych i dolnych częściach płuc<br/>- skonsolidowane zagęszczenia pęcherzykowe</p> |
| <p><b>3</b> Pogrubienie tkanki zrębowej okołoskrzelowej</p>   | <p><b>9</b> Cechy nadciśnienia płucnego:<br/>- poszerzenie pnia płucnego (średnica pnia &gt; średnica aorty)<br/>- poszerzenie gałęzi tętnicy płucnej &gt;23mm</p>   |
| <p><b>4</b> Pogrubienie szczelin międzypłatowych</p>  | <p><b>10</b> Limfadenopatia śródpiersia</p>  |
| <p><b>5</b> Nierównomiernie podwyższona gęstość miąższu płucnego</p>  | <p><b>11</b> Płyn w jamie opłucnej lub osierdziu<br/>- jednostronny lub obustronny<br/>- w worku osierdziowym</p>  |
| <p><b>6</b> Zagęszczenia typu kamienia brukowego:<br/>- ogniska szyby matowej<br/>- siateczkowate pogrubienie tkanki zrębowej</p> |  |

Rycina 25. Lista potencjalnych zmian płucnych wtórnych do NS możliwych do stwierdzenia w TK klatki piersiowej. Rycina utworzona za pomocą Biorender.com.

#### 2.6. Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu MedCalc 20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostenda, Belgia). Dane ilościowe przedstawiono jako medianę i rozstęp międzykwartyłowy (IQR, ang. *interquartile range*), natomiast dane jakościowe przedstawiono jako liczby całkowite wraz z wartością procentową. Ze względu na brak rozkładu normalnego w naszej populacji chorych do metod statystycznych użyto testów nieparametrycznych.

Różnice między trzema badanymi grupami (HF<sub>r</sub>EF, HF<sub>mr</sub>EF, HF<sub>p</sub>EF) porównano przy pomocy testu Kruskala-Wallisa lub testu Chi-kwadrat, odpowiednio dla zmiennych ciągłych i porządkowych. Wartość  $p$  ( $p$ -value) niższą niż 0,05 uznawano za istotną statystycznie. W przypadku analizowania korelacji pomiędzy zmiennymi losowymi zastosowano współczynnik korelacji Spearmana ( $\rho$ ), a siłę związku oceniano jako „bardzo słabą” ( $\rho = 0,00-0,19$ ); „słabą” ( $\rho = 0,20-0,39$ ); „umiarkowaną” ( $\rho = 0,40-0,59$ ); „silną” ( $\rho = 0,60-0,79$ ) oraz „bardzo silną” ( $\rho = 0,80-1,0$ ).

Podsumowanie metodologii badania przedstawiono na rycinie 26.



Rycina 26. Uproszczony schemat przedstawiający metodologię badania. Rycina utworzona za pomocą Biorender.com.

### 3. Wyniki badań

#### 3.1. Charakterystyka grupy

Do ostatecznej analizy włączono 61 pacjentów z NS, wśród których były 33 kobiety (54%) i 28 mężczyzn (46%). Mediana wieku wynosiła 74 lata (IQR 67-79), a mediana BMI 30,6 (IQR 26,3-34). Sześć osób (10%) aktywnie paliło papierosy, a 21 (34%) pacjentów paliło w przeszłości. Większą część grupy stanowili chorzy z HFpEF (n = 40; 66%), a po nich kolejno pacjenci z HFrEF (n = 13; 21%) i HFmrEF (n = 8; 13%). W I klasie nasilenia objawów według skali NYHA było 5 pacjentów, w II klasie 36 pacjentów, a w III klasie – 19 pacjentów. Biorąc pod uwagę całą grupę badanych, najczęściej stwierdzanymi współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi były kolejno: nadciśnienie tętnicze (n = 53), choroba wieńcowa (n = 31), migotanie przedsionków (n = 27), przebyty zawał mięśnia sercowego (n = 14), miażdżyca (n = 10), choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN; n = 9), do których zaliczono także udar mózgu w wywiadzie (n = 6), oraz zatorowość płucna (n = 6).

#### 3.2. Choroby współistniejące

Najczęstszymi chorobami współistniejącymi poza chorobami układu krążenia i chorobami układu oddechowego były: otyłość (n = 34), cukrzyca (n = 24), przewlekła choroba nerek (PChN; n = 19), refluks żołądkowo-przełykowy (GER, ang. *gastroesophageal reflux*) lub przepuklina rozworu przełykowego (HH, ang. *hiatal hernia*) (n = 15), zaburzenia czynności tarczycy (n = 10) i niedokrwistość (n = 10).

Spośród całej grupy pacjentów u 23 (38%) stwierdzono choroby układu oddechowego, które nie były rozpoznawane wcześniej. Ponadto, sześciu pacjentów miało zdiagnozowany wcześniej obturacyjny bezdech senny [85] [85].

Porównanie charakterystyki trzech grup chorych (HFrEF, HFmrEF i HFpEF) i współistniejących u nich schorzeń przedstawiono w tabelach 1 i 2. W grupie chorych z HFpEF odnotowano istotnie wyższy odsetek kobiet ( $p = 0,0076$ ), chociaż nie stwierdzono różnic dotyczących wieku czy BMI. Dodatkowo u pacjentów z HFrEF w wywiadzie częściej występował zawał mięśnia sercowego ( $p = 0,0004$ ), a w przypadku HFpEF rzadziej występowała niedokrwistość ( $p = 0,0322$ ). Nie zaobserwowano innych różnic w częstości występowania innych chorób współistniejących.

<b>TABELA 1.</b>		Charakterystyka grupy		
	<b>HFrEF (n = 13)</b>	<b>HFmrEF (n = 8)</b>	<b>HFpEF (n = 40)</b>	<b>p</b>
<b>Płeć (kobiety)</b>	<b>5 (38,5%)</b>	<b>1 (12,5%) *</b>	<b>27 (67,5%) *</b>	<b>0,0076</b>
Płeć (mężczyźni)	8 (61,5%)	7 (87,5%)	13 (32,5%)	
Wiek	68 (65,5-74,3)	74,5 (63,5-81,5)	75 (68-80,5)	0,3041
BMI	30,7 (24-31,5)	28,85 (26,5-32,6)	30,6 (26,5-36)	0,8590
Palenie NS/S/ES	10/1/2	2/2/4	22/3/15	0,1585

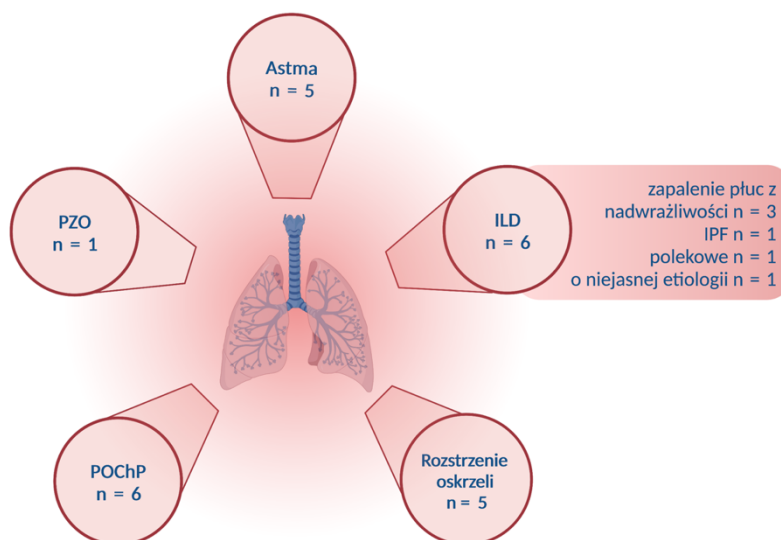
Tabela 1. Charakterystyka grupy. Wartości podane są jako liczba i procent lub jako mediana i rozstęp międzykwartyłowy. Symbolem \* oznaczono grupy, pomiędzy którymi stwierdzono istotnie statystycznie różnice. NS – non-smokers; S-smokers; ES- ex-smokers.

<b>TABELA 2.</b>		Najczęstsze choroby współistniejące u pacjentów z NS			
	<b>Wszyscy chorzy (n =61)</b>	<b>HFrEF (n = 13)</b>	<b>HFmrEF (n = 8)</b>	<b>HFpEF (n = 40)</b>	<b>p</b>
<i>Choroby sercowo-naczyniowe</i>					
Nadciśnienie tętnicze	53 (86,9%)	10 (76,9%)	8 (100%)	35 (87,5%)	0,3083
Choroba wieńcowa	31 (50,8%)	8 (61,5%)	5 (62,5%)	18 (45%)	0,4547
<b>Zawał serca</b>	<b>14 (23%)</b>	<b>7 (53,9%) *</b>	<b>4 (50%) #</b>	<b>3 (7,5%) **</b>	<b>0,0004</b>
Migotanie przedsionków	27 (44,3%)	8 (61,5%)	5 (62,5%)	14 (35%)	0,1325
Miażdżyca	25 (41%)	5 (38,5%)	4 (50%)	16 (40%)	0,8831
Udar mózgu	6 (9,8%)	3 (23,1%)	1 (12,5%)	2 (5%)	0,1581
Inne choroby OUN	3 (4,9%)	1 (7,7%)	0 (0%)	2 (5%)	0,7304
Zatorowość płucna	6 (9,8%)	2 (15,4%)	1 (12,5%)	3 (7,5%)	0,4093
<i>Choroby spoza układu sercowo-naczyniowego</i>					
Cukrzyca	30 (49,2%)	7 (53,9%)	6 (75%)	17 (42,5%)	0,2958
Przewlekła choroba nerek	19 (31,2%)	3 (23,1%)	2 (25%)	14 (35%)	0,6661
Choroba refluksowa	13 (21,3%)	3 (23,1%)	2 (25%)	8 (20%)	0,9370
Otyłość	34 (55,7%)	9 (69,2%)	3 (37,5%)	22 (55%)	0,3594
Choroby tarczycy	14 (23%)	4 (30,8%)	0 (0%)	10 (25%)	0,3395
Zaburzenia depresyjne	20 (32,8%)	2 (15,4%)	1 (12,5%)	17 (42,5%)	0,0824
<b>Niedokrwistość</b>	<b>10 (16,4%)</b>	<b>4 (30,8%) #</b>	<b>3 (37,5%) *</b>	<b>3 (7,5%) **</b>	<b>0,0322</b>

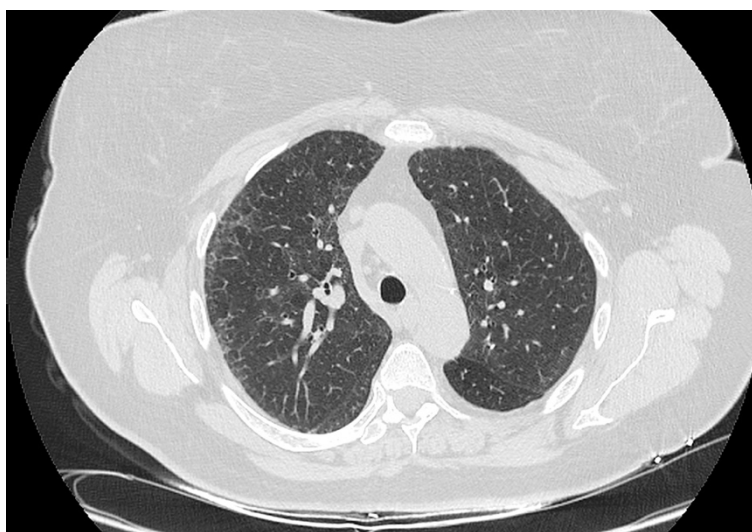
Tabela 2. Choroby współistniejące u pacjentów z NS. Wartości podane są jako liczba i procent. Symbolem \* i # oznaczono grupy, pomiędzy którymi stwierdzono istotnie statystycznie różnice.

### 3.3. Choroby układu oddechowego współistniejące u pacjentów z niewydolnością serca

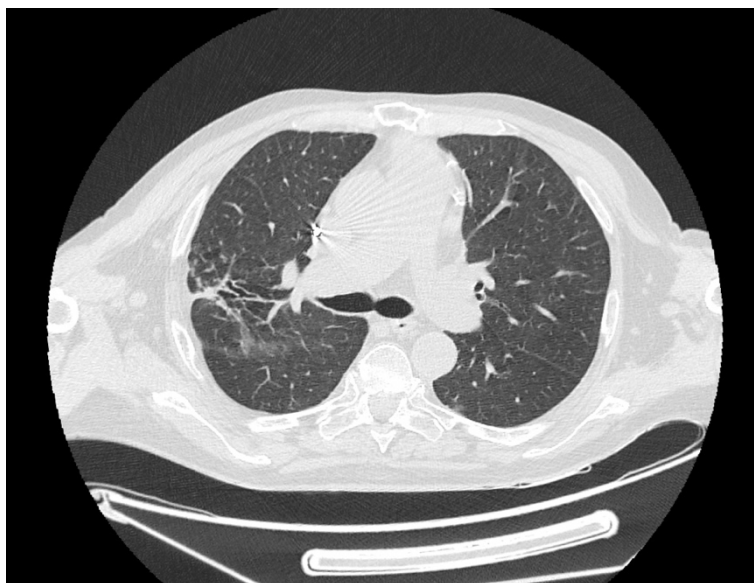
Wśród rozpoznanych chorób układu oddechowego znajdowały się kolejno: POChP (n = 6), astma (n = 5), ILD (n = 6), rozstrzenie oskrzeli (n = 5) oraz przewlekłe zapalenie oskrzeli (PZO) (n = 1). Wśród grupy pacjentów z nowo rozpoznanym ILD było 3 chorych z zapaleniem płuc z nadwrażliwości, 1 pacjent z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF, ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*), 1 pacjent z ILD wywołaną najprawdopodobniej leczeniem amiodaronem oraz 1 osoba z nieokreśloną chorobą śródmiąższową (rycina 27). W tej grupie chorych zarówno zmiany śródmiąższowe płuc jak i rozstrzenia oskrzeli były łagodne lub umiarkowanie nasilone. Przykłady obrazów TK stanowiących podstawę do podejrzenia ILD i rozpoznania rozstrzenia oskrzeli przedstawiono na rycinach 28 i 29. Analiza statystyczna nie wykazała różnic w współwystępowaniu chorób płuc u osób z różnym typem NS (tabela 3).



Rycina 27. Współistniejące choroby układu oddechowego u pacjentów z NS.  
Rycina utworzona za pomocą Biorender.com



Rycina 28. Obwodowe, podopłucnowe zmiany siateczkowe u chorej z IPF.



Rycina 29. Rozstrzenie oskrzeli widoczne w obrazie TK klatki piersiowej.

<b>TABELA 3.</b> Choroby układu oddechowego u pacjentów z NS					
	<b>Wszyscy chorzy (n = 61)</b>	<b>HFrEF (n = 13)</b>	<b>HFmrEF (n = 8)</b>	<b>HFpEF (n = 40)</b>	<b>p</b>
POChP + PZO	7 (11,5%)	1 (7,7%)	2 (25%)	4 (10%)	0,425
Astma	5 (8,2%)	1 (7,7%)	0 (0%)	4 (10%)	0,930
Choroby śródmieższowe płuc	6 (9,8%)	1 (7,7%)	1 (12,5%)	4 (10%)	0,935
Rozstrzenie oskrzeli	5 (8,2%)	1 (7,7%)	0 (0%)	4 (10%)	0,935
OBS	6 (9,8%)	1 (7,7%)	2 (25%)	3 (7,5%)	0,303
Suma	29 (47,5%)	5 (38,5%)	5 (62,5%)	19 (47,5%)	0,563

Tabela 3. Choroby układu oddechowego u pacjentów z NS. Wartości podane są jako liczba i procent.  
Skróty: POChP – Przewlekła obturacyjna choroba płuc, PZO – Przewlekłe zapalenie oskrzeli, ILD – interstitial lung disease, choroba śródmieższowa płuc, OBS – obturacyjny bezdech senny.

#### 3.4. Objawy podmiotowe i przedmiotowe u pacjentów z niewydolnością serca

Najczęstszymi objawami zgłaszanymi przez pacjentów były: zmniejszona tolerancja wysiłku (n = 47; 77%), zmęczenie (n = 44; 72%) oraz kołatania serca (n = 40; 66%). Występowały one podobnie często u wszystkich pacjentów z NS. Różnice pomiędzy grupami były widoczne w przypadku zawrotów głowy (p = 0,0145), które były częstsze u pacjentów z HFpEF, oraz w przypadku przewlekłego kaszlu (p = 0,0401), odkrztuszania wydzieliny (p = 0,0258) czy znaczącego przyrostu masy ciała (>2 kg, p = 0,0007), które były częściej stwierdzane u chorych z HFmrEF. Dokładne przedstawienie objawów podmiotowych w poszczególnych grupach jest ujęte w tabeli 4.



<b>TABELA 4.</b>		Objawy podmiotowe u pacjentów z NS			
	<b>Wszyscy chorzy (n = 61)</b>	<b>HFrEF (n=13)</b>	<b>HFmrEF (n = 8)</b>	<b>HFpEF (n = 40)</b>	<b>p</b>
Duszność w spoczynku	22 (36,1%)	6 (46,2%)	4 (50%)	12 (30%)	0,3895
Ortopnoe	14 (23,0%)	4 (30,8%)	4 (50%)	6 (15%)	0,0747
Napadowa duszność nocna	21 (34,4%)	6 (46,2%)	2 (25%)	13 (32,5%)	0,5564
Niska tolerancja wysiłku	47 (77,1%)	10 (76,9%)	5 (62,5%)	32 (80%)	0,5614
Zmęczenie	44 (72,1%)	9 (69,2%)	5 (62,5%)	30 (75%)	0,7455
Obrzęki wokół kostek	33 (54,1%)	6 (46,2%)	4 (50%)	23 (57,5%)	0,7517
Nocny kaszel	19 (31,2%)	3 (23,1%)	3 (37,5%)	13 (32,5%)	0,7485
Świszczący oddech	26 (42,6%)	4 (30,8%)	3 (37,5%)	19 (47,5%)	0,5429
Uczucie pełności w nadbrzuszu	27 (44,3%)	7 (53,9%)	3 (37,5%)	17 (42,5%)	0,7108
Utrata apetytu	12 (19,7%)	5 (38,5%)	0 (0%)	7 (17,5%)	0,0828
Duszność przy pochyleniu	36 (59,0%)	6 (46,2%)	3 (37,5%)	27 (67,5%)	0,1644
<b>Przyrost masy ciała (&gt;2 kg/tydzień)</b>	<b>6 (9,8%)</b>	<b>1 (7,7%)</b>	<b>2 (25%) *</b>	<b>3 (7,5%) *</b>	<b>0,0007</b>
Kołatania serca	40 (65,6%)	8 (61,5%)	4 (50%)	28 (70%)	0,5219
<b>Zawroty głowy</b>	<b>33 (54,1%)</b>	<b>4 (30,8%)</b>	<b>2 (25%)</b>	<b>27 (67,5%) **</b>	<b>0,0145</b>
Omdlenia	12 (19,7%)	3 (23,1%)	1 (12,5%)	8 (20%)	0,8359
<b>Przewlekły kaszel (&gt;3 tygodni)</b>	<b>22 (36,1%)</b>	<b>3 (23,1%)</b>	<b>6 (75%) **</b>	<b>13 (32,5%)</b>	<b>0,0401</b>
<b>Odkrztuszanie wydzieliny</b>	<b>27 (44,3%)</b>	<b>4 (30,8%) *</b>	<b>7 (87,5%) **</b>	<b>16 (40%) #</b>	<b>0,0258</b>
Krwioplucie	6 (9,8%)	2 (15,4%)	1 (12,5%)	3 (7,5%)	0,6834
Nocne poty	17 (27,9%)	2 (15,4%)	1 (12,5%)	14 (35%)	0,2277
Stan podgorączkowy	0 (0%)	0	0	0	-
Świsty oddechowe	22 (36,1%)	2 (15,4%)	4 (50%)	16 (40%)	0,1870

Tabela 4. Objawy podmiotowe zgłaszane przez pacjentów z NS. Wartości podane są jako liczba i procent. Symbolem \* i # oznaczono grupy, pomiędzy którymi stwierdzono istotnie statystycznie różnice.

Z kolei w badaniu przedmiotowym u większości pacjentów występowały obrzęki obwodowe oraz trzeszczenia nad polami płucnymi i w obu przypadkach dotyczyły one 33 pacjentów (54%). Wśród różnic pomiędzy grupami zaobserwowano występujące rzadziej u pacjentów z HFpEF podwyższone ciśnienie żyłne w żyłach szyjnych (tabela 5).

<b>TABELA 5.</b>		Objawy przedmiotowe u pacjentów z NS			
	<b>Wszyscy chorzy (n = 61)</b>	<b>HFrEF (n = 13)</b>	<b>HFmrEF (n = 8)</b>	<b>HFpEF (n = 40)</b>	<b>p</b>
<b>Wypełnienie żył szyjnych</b>	<b>17 (27,9%)</b>	<b>6 (46,2%) #</b>	<b>4 (50%) *</b>	<b>7 (17,5%) **</b>	<b>0,0439</b>
Refluks wątrobowo-szyjny	10 (16,4%)	4 (30,8%)	1 (12,5%)	5 (12,5%)	0,2878
Trzeci ton serca	1 (1,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,5%)	0,7658
Przemieszczenie w lewo uderzenia koniuszkowego	16 (26,2%)	5 (38,5%)	3 (37,5%)	8 (20%)	0,3115
Szmer nad sercem	10 (16,4%)	4 (30,8%)	0 (0%)	6 (15%)	0,1665
Częstość rytmu serca >90/min.	6 (9,8%)	1 (7,7%)	1 (12,5%)	4 (10%)	0,9359
Obrzęki obwodowe	33 (54,1%)	8 (61,5%)	4 (50%)	21 (52,5%)	0,8249
Powiększenie wątroby	9 (14,8%)	3 (23,1%)	0 (0%)	6 (15%)	0,3495
Liczba oddechów >16/min.	6 (9,8%)	0 (0%)	1 (12,5%)	5 (12,5%)	0,4061
Cechy płynu w opłucnej	5 (8,2%)	1 (7,7%)	2 (25%)	2 (5%)	0,1695
Trzeszczenia nad polami płucnymi	33 (54,1%)	5 (38,5%)	3 (37,5%)	25 (62,5%)	0,1916
Wyniszczenie	1 (1,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,5%)	0,7658
Oddech Cheyne'a-Stokesa	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
Wodobrzusze	2 (3,3%)	1 (7,7%)	1 (12,5%)	0 (0%)	0,1165
Niskie ciśnienie tętna	5 (8,2%)	3 (23,1%)	0 (0%)	2 (5%)	0,0788
Skąpomocz	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
Zimne dystalne kończyny	2 (3,3%)	0 (0%)	1 (12,5%)	1 (2,5%)	0,2642
Niemiarowa czynność serca	14 (23%)	4 (30,8%)	3 (37,5%)	7 (17,5%)	0,3536

Tabela 5. Objawy przedmiotowe występujące u pacjentów z NS. Wartości podane są jako liczba i procent. Symbolem \* i # oznaczono grupy, pomiędzy którymi stwierdzono istotnie statystycznie różnice.

W podstawowych badaniach laboratoryjnych krwi obwodowej nie stwierdzono różnic pomiędzy poszczególnymi grupami z wyjątkiem NT-proBNP, które przyjmowało wyższe wartości u pacjentów z HFrEF (tabela 6). Także w gazometrii krwi tętniczej nie zaobserwowano różnic ani w przypadku stężeń parcjalnych tlenu (pO<sub>2</sub>), ani dwutlenku węgla (pCO<sub>2</sub>). Natomiast pacjenci z grupy HFrEF mieli stosunkowo wyższe stężenie mleczanów we krwi w porównaniu do pozostałych dwóch grup (tabela 7).

<b>TABELA 6.</b> Parametry krwi w podstawowych badaniach laboratoryjnych					
	<b>Wszyscy chorzy (n = 61)</b>	<b>HFrEF (n = 13)</b>	<b>HFmrEF (n = 8)</b>	<b>HFpEF (n = 40)</b>	<b>p</b>
CRP (mg/ml)	1,9 (0,6-4,2)	2 (0,58-4,38)	2,2 (0,6-4,8)	1,9 (0,6-4,2)	0,9979
<b>NT-proBNP (pg/ml)</b>	<b>382 (197-1370)</b>	<b>2810<sup>#</sup> (1143-3922)</b>	<b>998,5<sup>*</sup> (399-1576)</b>	<b>237,5<sup>*#</sup> (166-405)</b>	<b>&lt;0,05</b>
Troponina (ng/ml)	0,1 (0,01-7,5)	0,02 (0,01-2,25)	0,02 (0,01-6,67)	4 (0,01-8,0)	0,3232
Hemoglobina (g/dL)	13,1 (12,4-14,2)	12,3 (11,4-13,7)	13,5 (12,3-14,3)	13,3 (12,9-14,3)	0,1569
TSH (mIU/l)	1,6 (0,98-2,52)	2,6 (1,4-4,5)	1,27 (0,76-2,26)	1,5 (0,96-2,29)	0,0554

Tabela 6. Różnice w podstawowych parametrach krwi w badaniach laboratoryjnych u pacjentów z NS. Wartości są przedstawione jako mediana i rozstęp międzykwartyłowy. Symbolem \* i # oznaczono grupy, pomiędzy którymi stwierdzono istotnie statystycznie różnice.

<b>TABELA 7.</b> Wartości parametrów gazometrii krwi tętniczej					
	<b>Wszyscy chorzy (n = 61)</b>	<b>HFrEF (n = 13)</b>	<b>HFmrEF (n = 8)</b>	<b>HFpEF (n = 40)</b>	<b>p</b>
pH	7,42 (7,39-7,43)	7,42 (7,41-7,43)	7,42 (7,41-7,43)	7,41 (7,39-7,43)	0,5500
<b>Mleczany (mmol/l)</b>	<b>1,2 (1,03-1,6)</b>	<b>1,6<sup>*#</sup> (1,4-2,53)</b>	<b>1,1<sup>*</sup> (1-1,2)</b>	<b>1,15<sup>#</sup> (1-1,7)</b>	<b>0,0140</b>
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	82,6 (77-89)	85,55 (82,45-89,65)	86,95 (82,6-91)	80,2 (74,25-89)	0,4082
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	38,8 (36-41)	37,85 (35-41)	38,7 (35,98-44,25)	39 (3,3-41)	0,8603

Tabela 7. Wartości parametrów w gazometrii krwi tętniczej u pacjentów z NS. Wartości są przedstawione jako mediana i rozstęp międzykwartyłowy. Symbolem \* i # oznaczono grupy, pomiędzy którymi stwierdzono istotnie statystycznie różnice.

### 3.5. Nieprawidłowe zmiany miąższu płucnego w tomografii komputerowej

Najczęściej opisywanymi w TK nieprawidłowościami płuc związanymi z NS były: 1) rozlana niejednorodnie podwyższona densyjność miąższu płucnego (n = 28; 46%), 2) obustronne pogrubienia szczelin międzyzrądkowych (n = 27; 44%), 3) powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia (n = 24; 39%) oraz 4) cechy nadciśnienia płucnego (poszerzenie pnia płucnego lub gałęzi tętnicy płucnej) (n = 21; 34%). Mediana zsumowanej liczby nieprawidłowych zmian płucnych związanych z NS była wyższa u pacjentów z HFrEF (n = 5; IQR 2,75-5) w porównaniu do pacjentów z HFmrEF i HFpEF. Jednakże dokładna analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic występowaniu poszczególnych nieprawidłowości w płucach między tymi trzema grupami (tabela 8).

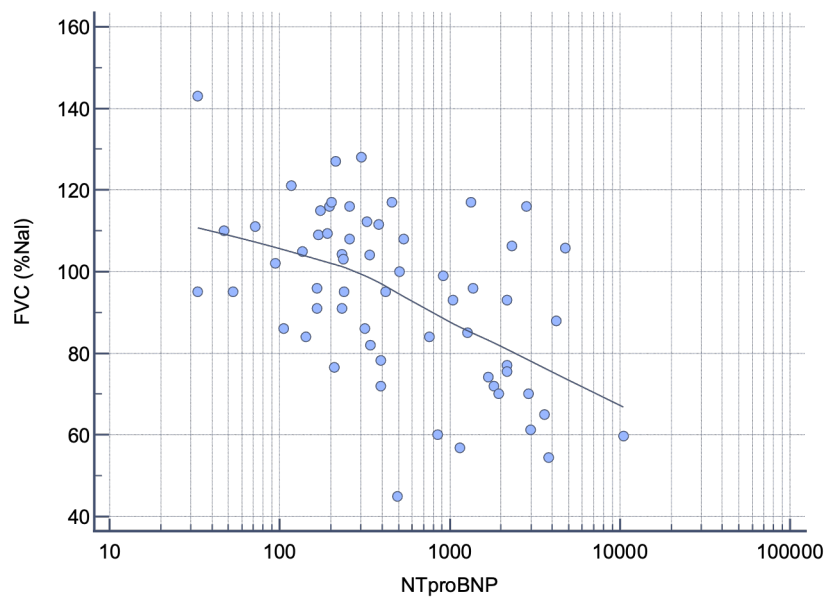
<b>TABELA 8.</b>		<b>Nieprawidłowe zmiany w mięszu płucnym w TK</b>				
	<b>Wszyscy chorzy (n = 61)</b>	<b>HFrEF (n = 13)</b>	<b>HFmrEF (n = 8)</b>	<b>HFpEF (n = 40)</b>	<b>p</b>	
Gładkościenne, obustronne pogrubienie przegród międzyzrakowych	27 (44,3%)	6 (46,2%)	4 (50%)	17 (42,5%)	0,849	
Poszerzenie centralnych tętnic w stosunku do towarzyszących oskrzeli	16 (26,2%)	6 (46,2%)	3 (37,5%)	7 (17,5%)	0,104	
Pogrubienie tkanki zrębowej okołoskrzelowej	15 (24,6%)	4 (30,8%)	3 (37,5%)	8 (20%)	0,518	
Pogrubienie szczelin międzypłatowych	15 (24,6%)	5 (38,5%)	3 (37,5%)	7 (17,5%)	0,228	
Nierównomiernie podwyższona gęstość mięszu płucnego	28 (45,9%)	7 (53,9%)	5 (62,5%)	16 (40%)	0,660	
Zagęszczenia typu kamienia brukowego	4 (6,6%)	1 (7,7%)	0 (0%)	3 (7,5%)	0,719	
Przewlekły zastój śródmięszowy	13 (21,3%)	2 (15,4%)	2 (25%)	9 (22,5%)	0,949	
Obrzęk pęcherzykowy płuc	4 (6,6%)	1 (7,7%)	1 (12,5%)	2 (5%)	0,738	
Cechy nadciśnienia płucnego	21 (34,4%)	7 (53,9%)	3 (37,5%)	11 (27,5%)	0,292	
Limfadenopatia śródpiersia	24 (39,3%)	8 (61,5%)	4 (50%)	12 (30%)	0,144	
Płyn w jamie opłucnej lub osierdziu	13 (21,3%)	5 (38,5%)	3 (37,5%)	5 (12,5%)	0,069	
<b>Suma nieprawidłowych zmian płucnych</b>	<b>3 (1-5)</b>	<b>5 (2,8-5) *</b>	<b>3 (2,5-5)</b>	<b>2 (0,5-4) *</b>	<b>0,027</b>	

Tabela 8. Nieprawidłowe zmiany stwierdzane w mięszu płucnym u pacjentów z NS. Wartości są przedstawione jako liczby i procent albo mediana i rozstęp międzykwartyłowy. Symbolem \* oznaczono grupy, pomiędzy którymi stwierdzono istotnie statystycznie różnice.

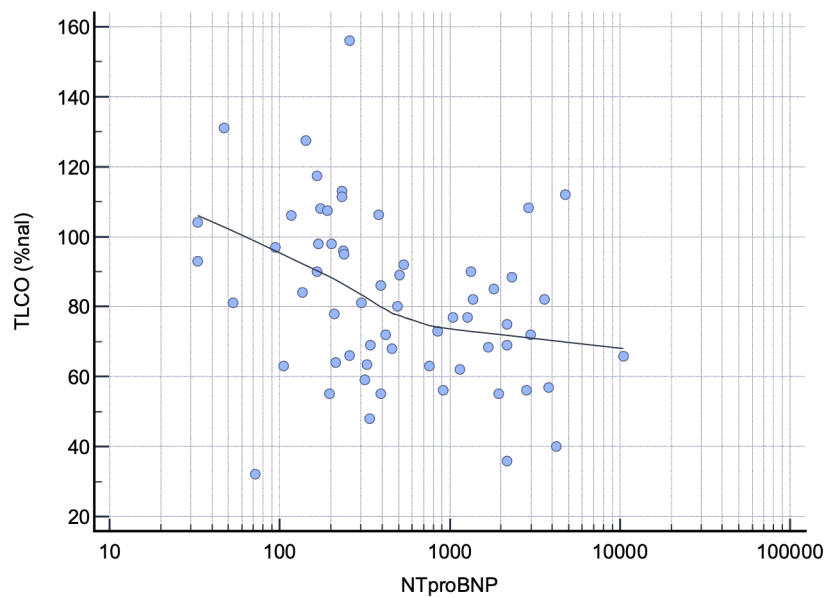
Stwierdzono dodatnią słabą korelację pomiędzy sumą zmian wtórnych do NS obecnych w TK klatki piersiowej a stężeniem NTproBNP ( $\rho = 0,331$ ,  $p = 0,009$ ). Ponadto stwierdzono negatywną słabą korelację pomiędzy sumą zmian związanych z NS obecnych w TK klatki piersiowej a wartością natężonej pojemności życiowej wyrażonej jako procent wartości należnej (FVC%N) oraz wartością pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla wyrażonej jako procent wartości należnej (TLCO %N) (tabela 9 i ryciny 30-32).

TABELA 9.		Korelacje między EF i NTproBNP a sumą zmian w TK				
		FVC%N	FEV <sub>1</sub> %N	TLC percentyl	TLCO%N	Suma zmian w TK
LVEF	<i>rho</i>	<b>0,304</b>	0,244	<b>0,342</b>	0,216	-0,125
	<i>p</i>	0,0184	0,0601	0,0099	0,0976	0,3429
NT-proBNP	<i>rho</i>	<b>-0,475</b>	<b>-0,416</b>	<b>-0,296</b>	<b>-0,367</b>	<b>0,331</b>
	<i>p</i>	0,0001	0,0009	0,0255	0,0036	0,0092
Suma zmian w TK	<i>rho</i>	<b>-0,282</b>	-0,245	-0,208	<b>-0,348</b>	1
	<i>p</i>	0,0276	0,0572	0,1207	0,0059	

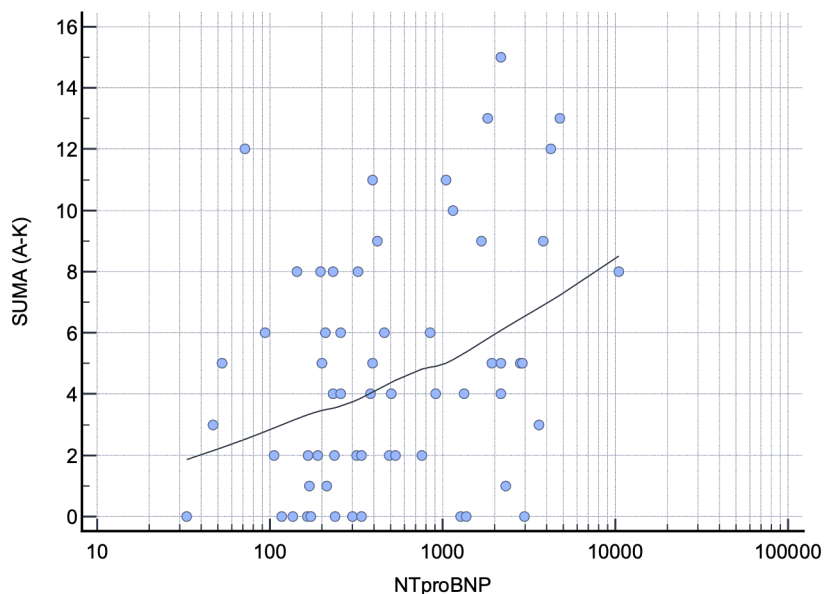
Tabela 9. Korelacje Spearmana między frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) i stężeniem NTproBNP a sumą zmian w TK oraz wartościami badań czynnościowych.



Rycina 30. Korelacja między wartością FVC%N a stężeniem NTproBNP -  $\rho = -0,475$ ;  $p = 0,001$  (transformacja logarytmiczna wartości NTproBNP).



Rycina 31. Korelacja między wartością TLCO%N a stężeniem NTproBNP -  $\rho = -0,367$ ;  $p = 0,0036$  (transformacja logarytmiczna wartości NTproBNP).



Rycina 32. Korelacja między sumą zmian stwierdzanych w TK klatki piersiowej a stężeniem NTproBNP –  $\rho=0,331$ ,  $p=0,0092$  (transformacja logarytmiczna wartości NTproBNP).

### 3.6. Zmiany w USG

Badanie USG płuc zostało przeprowadzone ostatecznie u 33 chorych. Zsumowana liczba obszarów zawierających 2 lub więcej linii B była statystycznie wyższa u pacjentów z HFrEF w porównaniu do chorych z HFpEF i HFmrEF ( $p = 0,0381$ ). Podobną zależność zaobserwowano także w przypadku zliczanych pól, w których stwierdzono konsolidacje podopłucnowe, które również okazały się być liczniejsze w grupie HFrEF ( $p = 0,0018$ ), przy czym takich różnic nie uchwycono w grubości opłucnej czy jej charakterze (tabela 10). Płyn w jamie opłucnej był stwierdzany porównywalnie często u chorych z HFpEF, jak i z HFrEF.

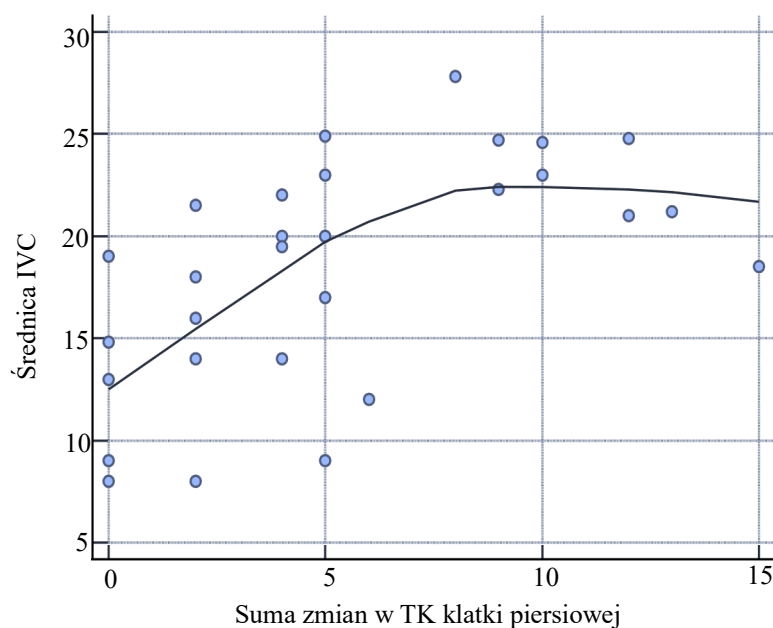
Porównując obrazy TK klatki piersiowej i USG płuc stwierdzono dodatnią słabą korelację między sumą zmian wtórnych do NS w TK klatki piersiowej a jakościowymi zaburzeniami opłucnej ( $\rho = 0,381$ ,  $p = 0,022$ ) (tabela 11). Ponadto umiarkowaną pozytywną korelację stwierdzono pomiędzy liczbą pól z obecnymi konsolidacjami podopłucnowymi oraz obecnością linii B a zmianami w TK klatki piersiowej (odpowiednio  $\rho = 0,594$ ,  $p = 0,0003$  i  $\rho = 0,409$ ,  $p = 0,018$ ). Dodatkowo korelację stwierdzono także pomiędzy przekrojem IVC mierzonej w USG a sumą zmian typowych dla NS obecnych w TK (tabela 11 i rycina 33).

TABELA 10.		Zmiany w USG płuc			
		HFrEF (n = 8)	HFmrEF (n = 3)	HFpEF (n = 22)	p
Linie B		11,5* (8,5-23)	5 (5-6,5)	4* (1-10)	0,0381
Konsolidacje		6,5* (3-11)	5# (4,25-5,75)	0,5*# (0-4)	0,0018
Pogrubiała opłucna		1 (0-3,5)	5 (2,75-12,5)	0 (0-5)	0,0997
Jakościowe zaburzenia opłucnej		3,5 (0-9)	5 (5-20,75)	0 (0-6)	0,2158
Płyn w opłucnej		5 (38,5%)	0 (0%)	6 (15%)	0,0579

Tabela 10. Zmiany w USG płuc u pacjentów z NS. Wartości prezentują sumę pól z obecnością danej cechy we wszystkich polach płucnych i są przedstawione jako mediana i rozstęp międzykwartylny lub liczba i procent. Symbolem \* i # oznaczono grupy, pomiędzy którymi stwierdzono istotnie statystycznie różnice.

TABELA 11.		Korelacja między zmianami w USG i zmianami w TK				
		Suma zmian w TK	Jakościowe zaburzenia opłucnej	Pogrubiała opłucna	Konsolidacje	Linie B
Suma zmian w TK	rho	χ	0,381	0,205	0,594	0,409
	p		0,0217	0,2527	0,0003	0,018
IVC	rho	0,574	0,339	0,18	0,585	0,524
	p	0,0007	0,0621	0,333	0,0005	0,025

Tabela 11. Korelacja pomiędzy nasileniem zmian w USG płuc a sumą zmian w TK klatki piersiowej.



Rycina 33. Korelacja wymiarem żyły głównej dolnej (IVC) w USG płuc a sumą zmian stwierdzanych w TK klatki piersiowej – rho=0,574; p=0,0007.

### 3.7. Zmiany w badaniach czynnościowych płuc.

W badaniu spirometrycznym udokumentowano obturację dróg oddechowych u 12 chorych (19,7%), natomiast zmiany restrykcyjne układu oddechowego potwierdzono w pletyzmografii tylko u 2 chorych (3,3%). Najczęstszą nieprawidłowością w badaniach czynnościowych układu oddechowego było zmniejszenie TLCO, które odnotowano u 18 pacjentów (29,5%).

Ocena parametrów badań czynnościowych płuc nie wykazała istotnej różnicy w częstotliwości występowania obturacji dróg oddechowych, restrykcji układu oddechowego ani zmniejszenia TLCO pomiędzy trzema grupami pacjentów z NS. Warto jednak nadmienić, że pacjenci z HFrEF prezentowali istotnie niższe wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej w stosunku do wartości należnej (FEV<sub>1</sub>%N; p = 0,0123), natężonej pojemności życiowej w stosunku do wartości należnej (FVC%N; p = 0,0024) oraz całkowitej pojemności płuc w stosunku do wartości należnej (TLC%N; p = 0,045). Nie stwierdzono różnic statystycznych wśród innych parametrów opisywanych w badaniach czynnościowych (tabela 12).

**TABELA 12.**

Parametry w badaniach czynnościowych płuc

	<b>HFrEF (n = 13)</b>	<b>HFmrEF (n = 8)</b>	<b>HFpEF (n = 40)</b>	<b>p</b>
Obturacja dróg oddechowych	2 (15,38%)	2 (25%)	8 (20%)	0,3542
Restrykcja układu oddechowego	1 (7,69%)	1 (12,5%)	0 (0%)	0,1165
Zmniejszenie TLCO	5 (38,46%)	2 (25%)	11 (27,5%)	0,7210
FEV <sub>1</sub> (l)	1,6 (1,24-2,57)	1,97 (1,76-2,38)	2 (1,76-2,24)	0,3612
<b>FEV<sub>1</sub> (%N)</b>	<b>69</b> <b>(51,63-84,25)</b>	<b>75</b> <b>(62,15-93,5)</b>	<b>92</b> <b>(78,65-104)</b>	<b>0,0123</b>
<b>FEV<sub>1</sub> (percentyl)</b>	<b>2</b> <b>(1-17,94)</b>	<b>9,68</b> <b>(0,96-38,9)</b>	<b>30,5</b> <b>(11,74-59,28)</b>	<b>0,0170</b>
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	69,55 (63,53-78,59)	66,02 (62,37-75,04)	70,97 (67,71-75,87)	0,7153
FEV <sub>1</sub> /FVC (percentyl)	23,58 (6-45,25)	16,81 (3,73-39,71)	20,03 (8,43-37,65)	0,9768
FVC (l)	2,4 (1,67-3,58)	2,87 (2,43-4,06)	2,83 (2,49-3,2)	0,3583
<b>FVC (%N)</b>	<b>74,2</b> <b>(60,93-88,75)</b>	<b>89,5</b> <b>(66-110,5)</b>	<b>101,5</b> <b>(92-111,25)</b>	<b>0,0024</b>
<b>FVC (percentyl)</b>	<b>6</b> <b>(1,66-23,05)</b>	<b>32,01</b> <b>(1,81-70,03)</b>	<b>53,97</b> <b>(33,38-75,87)</b>	<b>0,0036</b>



TLC (l)	4,77 (3,95-6,22)	6,28 (5,42-6,88)	5,17 (4,63-5,88)	0,1495
<b>TLC (%N)</b>	<b>91,9</b> <b>(85,83-102)</b>	<b>95</b> <b>(84,5-102)</b>	<b>103</b> <b>(94,93-110,25)</b>	<b>0,0448</b>
<b>TLC (percentyl)</b>	<b>22,06</b> <b>(8,75-50,5)</b>	<b>30,85</b> <b>(10,96-58,72)</b>	<b>56</b> <b>(33,27-75,4)</b>	<b>0,0159</b>
RV (percentyl)	51 (21,45-89,46)	25,14 (7,61-80,65)	57,14 (13,62-91,49)	0,6953
RV/TLC (%)	119,7 (90,28-130,08)	104 (72-118,75)	98 (82,75-110,5)	0,1382
RV/TLC (percentyl)	67 (8,96-96,92)	61,79 (1,33-88,09)	45,11 (10,4-81,12)	0,6033
TLCO (ml/min/mmHg)	15,91 (11,51-18,01)	16,44 (14,62-22,56)	17,41 (13,72-21,87)	0,4972
TLCO (%)	68,3 (56,6-80,5)	71 (65-87,5)	87,25 (67,5-105)	0,0898
TLCO (percentyl)	5 (1,72-14,16)	5,82 (4,13-21,94)	23,89 (4,47-60,44)	0,1193

Tabela 12. Wartości parametrów badań czynnościowych płuc u pacjentów z NS. Wartości są przedstawione jako liczby i procent albo mediana i rozstęp międzykwartylowy.

Wśród podgrupy 40 chorych z HFpEF obserwowano pozytywną umiarkowaną korelację pomiędzy przekrojem IVC (mierzonym w czasie USG płuc) a sumą zmian w TK klatki piersiowej ( $\rho = 0,471$ ,  $p = 0,0312$ ) oraz negatywne słabe korelacje pomiędzy wartością  $FEV_1\%N$  i  $FVC\%N$  a stężeniem NTproBNP (tabela 13).

TABELA 13.		Korelacja wybranych parametrów u pacjentów z HFpEF					
		$FEV_1$ (%Nal)	$FEV_1/FVC$ (%)	FVC (%Nal)	TLC (%Nal)	TLCO (%Nal)	Suma zmian w TK
IVC	$\rho$	-0,384	0,053	<b>-0,493</b>	-0,128	-0,088	<b>0,471</b>
	$p$	0,0858	0,8183	<b>0,0232</b>	0,5816	0,705	<b>0,0312</b>
LA	$\rho$	-0,044	0,097	-0,17	-0,177	0,121	0,21
	$p$	0,7903	0,5563	0,302	0,3028	0,4614	0,1985
NTproBNP	$\rho$	<b>-0,332</b>	-0,043	<b>-0,329</b>	0,026	-0,278	0,278
	$p$	<b>0,0366</b>	0,7941	<b>0,0381</b>	0,8777	0,083	0,0829

Tabela 13. Korelacja wybranych parametrów czynnościowych układu oddechowego i sumy zmian strukturalnych obecnych w TK klatki piersiowej z wymiarem lewego przedsionka (LA) w badaniu ECHO serca, przekrojem żyły głównej dolnej (IVC) mierzonym w USG płuc i stężeniem NTproBNP u chorych z HFpEF.

#### 4. Dyskusja

W badaniu będącym przedmiotem poniższej rozprawy wykazano, że zaburzenia czynności układu oddechowego oraz zmiany związane z NS opisywane w badaniach obrazowych płuc były obecne u wszystkich chorych z NS, choć najczęściej i najmocniej wyrażone były u chorych z HFrEF, co jest zbieżne z wcześniejszymi wynikami badań [42, 91-93]. Dodatkowo, w naszej grupie stwierdzono wysoką częstość współistniejących chorób płuc, które nie były rozpoznawane wcześniej wśród wszystkich pacjentów z NS. Oprócz POChP i zaburzeń oddychania w czasie snu, które są dobrze udokumentowanymi chorobami towarzyszącymi NS [22, 91, 94, 95], w naszej pracy zaobserwowaliśmy znaczący odsetek chorych z rozpoznanymi *de novo*: astmą, chorobami śródmiąższowymi płuc czy rozstrzeniami oskrzeli. Współwystępowanie tych chorób u chorych z NS nie było podkreślane we wcześniejszych badaniach. Co ciekawe, częstość współtowarzyszących chorób układu oddechowego była podobna we wszystkich grupach (tj. u chorych z HFpEF, HFmrEF i HFrEF), pomimo iż zaburzenia czynności płuc oraz zmiany związane z NS opisywane w badaniach obrazowych były częściej stwierdzane u pacjentów z HFrEF [42, 91-93].

Ze względu na podkreślane w poprzednich pracach znaczenie występowania chorób współwystępujących głównie u pacjentów z HFpEF zdecydowaliśmy się skupić właśnie na tej grupie, co tłumaczy przewagę chorych z HFpEF nad HFrEF czy HFmrEF w naszym badaniu. Pozostając w spójności z wynikami innych publikacji, obserwowaliśmy przewagę kobiet w grupie pacjentów z HFpEF, niemniej jednak osoby te nie były starsze od pozostałych pacjentów [96]. Przyczyną tej różnicy mogła być stosunkowo niewielka liczebność badanej grupy.

Wysoka częstość występowania chorób współistniejących została dobrze udokumentowana u chorych z NS, zwłaszcza wśród chorych z HFpEF, we wcześniejszych badaniach [16], co zostało potwierdzone również w naszym badaniu. Wśród naszej grupy otyłość była najczęściej stwierdzanym schorzeniem, a zaraz po niej choroby układu oddechowego, cukrzyca oraz depresja. Chociaż inni autorzy sugerowali, że grupę chorych z HFpEF charakteryzuje częstsze występowanie chorób spoza kręgu sercowo-naczyniowego w porównaniu do innych typów NS [16, 86, 96, 97], to nie zaobserwowaliśmy tego w naszym badaniu. Szerokie spektrum chorób płuc wśród naszych chorych z HFpEF nie ograniczało się jedynie do POChP i często rozpoznawano takie choroby jak: astma, rozstrzenia oskrzeli czy różne rodzaje chorób śródmiąższowych płuc. Podczas gdy potwierdzenie astmy opierało się głównie na objawach klinicznych, stwierdzanej w badaniu spirometrycznym odwracalnej

obturacyj, pomiarach FeNO oraz eozynofilii krwi obwodowej, to kluczową rolę w rozpoznawaniu rozstrzeni oskrzeli iILD odgrywała TK klatki piersiowej, która nie jest rutynowo wykonywana u wszystkich pacjentów z NS. W związku ze wzrastającą liczbą badań dowodzących zwiększonej częstości występowania NS u chorych na IPF [98, 99] i rozstrzenia oskrzeli [100-102], może rodzić się pytanie o przydatność wykonywania poszerzonej diagnostyki obejmującej TK klatki piersiowej u chorych z HFpEF. Wymaga to jednak weryfikacji w kolejnych badaniach na szerszej grupie pacjentów. Z drugiej strony pojawiają się już pierwsze zalecenia dotyczące stosowania screeningu w kierunku niekardiologicznych chorób współwystępujących u pacjentów z HFpEF [16].

Różnicowanie zmian śródmiąższowych występujących w różnych chorobach śródmiąższowych płuc oraz nieprawidłowości w płucach wtórnych do NS bywa trudne, zwłaszcza że spektrum zmian typowych dla chorób śródmiąższowych jest szerokie. Niektóre z nieprawidłowości takie jak pogrubienie przegród międzyzrazikowych, obszary szyby matowej czy limfadenopatia śródpiersia mogą występować w obu sytuacjach [72, 91-93, 103, 104]. Z kolei zmiany siateczkowe, guzkowe czy obszary dokonanego włóknienia pod postacią tzw. plastra miodu z rozstrzeniami z pociągania są bardziej typowe dla chorób śródmiąższowych płuc [91, 103, 104]. Istotnym elementem w diagnostyce różnicowej tych zmian jest analiza współwystępowania różnego rodzaju zmian śródmiąższowych, ich dystrybucji oraz ewolucji w czasie, m.in. pod wpływem leczenia. W naszej pracy stwierdzenie zmian śródmiąższowych o charakterze i dystrybucji nietypowej dla NS stanowiło punkt wyjścia dla analizy pod kątem współistnienia choroby śródmiąższowej. Obecność objawów klinicznychILD, analiza obrazu TK oraz udokumentowanie narażenia na czynniki, które mogą wywołać daną chorobę śródmiąższową (np. leczenie amiodaronem lub obecność precypityn charakterystycznych dla hodowców ptaków czy płuca farmera) stanowiły podstawę do rozpoznaniaILD wśród naszych chorych. W grupie tej zmiany były łagodnie lub umiarkowanie nasilone, bez obecności zaawansowanego włóknienia. Pacjentom z rozpoznaniem zapalenia płuc z nadwrażliwości zalecono unikanie narażenia na alergen i zaplanowano kontrolę pulmonologiczną. Pozostali pacjenci pozostają w obserwacji, chora z IPF w trakcie kwalifikacji do leczenia przeciwfibrotycznego.

Trudności diagnostyczne dotyczą także rozpoznania astmy u chorych z NS, ponieważ część objawów klinicznych może być stwierdzana w obu chorobach (np. duszność nocna, świsty, kaszel), a odwracalną obturację dróg oddechowych można zaobserwować w NS- w szczególności w jej zaawansowanej postaci lub w czasie zaostrzenia NS [24, 105, 106]. Biorąc to pod uwagę, w naszym badaniu diagnoza astmy opierała się nie tylko na objawach

klinicznych i wykazaniu obturacji w spirometrii, ale także na potwierdzeniu zapalenia eozynofilowego w drogach oddechowych (za pomocą FeNO), podwyższonej eozynofilii i/lub atopii. Ponadto do grupy badanej nie włączano chorych w okresie zaostrzenia NS ani chorych z zaawansowaną NS (w IV stadium nasilenia objawów w skali NYHA). Należy jednak podkreślić, że dla potwierdzenia wstępnego rozpoznania astmy konieczna jest dalsza obserwacja chorego i ocena odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami wziewnymi oraz beta-mimetykami [107].

Podobne wyzwania diagnostyczne dotyczą również rozpoznawania POChP u chorych z NS ze względu na dynamikę zjawiska jakim jest obturacja dróg oddechowych w NS. Brenner i in. zaobserwowali, że u 272 pacjentów ze skurczową NS, u których wykonano serię PFT, wstępnie obturację dróg oddechowych rozpoznano u 19% chorych, ale ustąpiła ona u 47% osób w kontrolnych badaniach wykonanych po 6 miesiącach. Podobnie Minasian i in. pokazali, że u pacjentów z HFrEF (bez postawionego rozpoznania astmy lub POChP) obturacja dróg oddechowych była obecna wśród 55% pacjentów, podczas gdy u 39% z nich ustąpiła ona po podaniu leków rozszerzających oskrzela [105]. To pokazuje, że dokładne rozpoznanie POChP u pacjentów z NS wymaga wykonania serii PFT przeprowadzonych w kontrolowanych warunkach [108, 109]. Jednak, biorąc pod uwagę fakt, że w naszym badaniu rekrutowaliśmy tylko pacjentów w stabilnym okresie choroby, bez objawów dekompensacji NS, wpływ NS na istotną poprawę wyników PFT w czasie wydaje się być mało prawdopodobny.

Wśród chorych włączonych do naszego badania u 10% pacjentów wcześniej rozpoznano zaburzenia oddychania podczas snu pod postacią OBS. Jest to stosunkowo mało, gdyż szacuje się, że zaburzenia oddychania w czasie snu, zarówno pod postacią bezdechów centralnych jak i obturacyjnego bezdechu podczas snu, dotyczą ponad 30% chorych z NS [16, 110]. Zaburzenia te, a w szczególności bezdechy centralne, częściej występują u chorych z zaawansowaną NS, jednak tej grupy chorych nie włączano do naszego badania. Dodatkową przyczyną niewysokiego odsetka rozpoznanych zaburzeń oddychania w naszej badanej grupie było odstąpienie od pogłębionej diagnostyki (polisomnografii), co wiązało się z jednodniowym trybem badania chorych. Nie możemy więc wykluczyć, że prawdziwa częstość zaburzeń oddychania w czasie snu w naszej grupie badanej mogła być wyższa.

Warto dodać, że szerokie spektrum chorób układu oddechowego związanego z NS jest zgodne z dogmatem rozwoju HFpEF, według którego współwystępowanie rozmaitych chorób może wywoływać ogólnoustrojowy stan prozapalny organizmu, prowadząc do zaburzeń struktury i funkcji mięśnia sercowego [111]. Przykładem są zarówno choroby śródmiąższowe płuc, jak i przewlekłe choroby obturacyjne, w których patomechanizmie postuluje się udział

stanu zapalnego [85, 112, 113]. Z innej strony, okresowe niedotlenie w OBS prowadzi do wzmożonej aktywności układu współczulnego, stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego, a tym samym do uszkodzenia mięśnia sercowego [94, 95].

Analizując wpływ NS na obraz płuc widoczny w badaniu TK w naszej grupie badanych, stwierdziliśmy, że był on najbardziej widoczny w grupie pacjentów z HFrEF, gdyż w tej podgrupie stwierdzono największy odsetek nieprawidłowości w badaniu TK. Z drugiej strony, porównując ze sobą wszystkie trzy grupy pacjentów z NS nie zaobserwowaliśmy, ażeby którakolwiek ze stwierdzanych nieprawidłowości występowała częściej w zależności od typu NS. Najczęstszymi nieprawidłowościami opisywanymi w TK klatki piersiowej w naszej grupie były: i) nierównomiernie podwyższona densyjność miąższu płucnego, ii) obustronne pogrubienie przegród międzyzrazikowych, iii) limfadenopatia śródpiersia oraz iv) cechy nadciśnienia płucnego. O ile podwyższona densyjność miąższu płucnego i obustronne pogrubienie przegród międzyzrazikowych są często opisywane w obrazach TK u chorych z NS [67,68], o tyle limfadenopatia śródpiersia i cechy nadciśnienia płucnego nie są już tak powszechnie stwierdzane. Podobnie jak we wcześniejszych pracach powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia w naszej grupie badanej było umiarkowane (<20 mm) i dotyczyło tylko wybranych grup węzłów- najczęściej węzłów przytchawicznych dolnych prawych i podostrogowych [71]. Z kolei dość częste występowanie w naszej grupie poszerzenia pnia albo gałęzi tętnicy płucnej sugerujące możliwość nadciśnienia płucnego może być związane z przewagą chorych z HFpEF, gdyż dysfunkcja prawej komory i nadciśnienie płucne są często opisywane właśnie w tej grupie chorych [114].

Nasze wyniki różnią się nieznacznie od tych opisywanych we wcześniejszych pracach, gdzie uwzględniano również pacjentów z zastoinową NS, u których nieprawidłowości w płucach są bardziej nasilone [67, 115, 116]. Z kolei u pacjentów z zaawansowaną lub zdekompensowaną NS najczęściej ujawnianymi cechami w TK klatki piersiowej są: zagęszczenia typu szyby matowej, wysięk opłucnowy, a także pogrubienie przegród międzypłatowych [72, 97, 117]. Wspomniane powyżej różnice w spektrum opisywanych nieprawidłowości w płucach wynikają najprawdopodobniej z charakterystyki populacji naszego badania, ponieważ kwalifikowaliśmy do niego jedynie objawowych pacjentów w stabilnym okresie trwania choroby, a zarówno zaawansowana postać NS (NYHA IV), jak i dekompensacja NS były jednym z kryteriów wyłączenia.

Warto podkreślić, że w naszym badaniu nie stwierdzono różnic w występowaniu poszczególnych rodzajów zmian w zależności od typu NS. Jak dotąd bardzo niewiele jest prac

opisujących rodzaj i nasilenie zmian w płucach u pacjentów z HFpEF, a wcześniejsze obserwacje dotyczące zmian w płucach stwierdzanych w badaniach obrazowych dotyczyły głównie chorych z nasiloną NS, najczęściej HFrEF [72, 97]. W kontekście tym wyniki naszej pracy mogą stanowić uzupełnienie dotychczasowej wiedzy na temat zmian strukturalnych w płucach będących konsekwencją NS. Przedstawione wyniki wymagają jednak potwierdzenia w kolejnych badaniach. Ponadto warto podkreślić, że nasze obserwacje dostarczają dodatkowej wiedzy na temat korzyści płynących ze stosowania TK klatki piersiowej, która aktualnie nie jest badaniem rutynowo zalecanym u pacjentów z NS [16]. Pokazują one, że poza zależnymi od NS powszechnie opisywanymi nieprawidłowościami, TK może dodatkowo umożliwić wczesne rozpoznanie niektórych chorób płuc, a co za tym idzie – odpowiednie leczenie. Może to być w szczególności korzystne dla pacjentów z chorobami śródmiąższowymi płuc, ponieważ obecnie dostępne są leki dedykowane dla tej populacji, a opóźnienie w rozpoznaniu choroby i rozpoczęciu leczenia skutkuje gorszym rokowaniem dla chorych.

Znaczenie USG płuc w diagnostyce i leczeniu chorych z NS rośnie, głównie ze względu na możliwość szybkiego zobrazowania zastoju w płucach, które jest częstym powodem duszności wśród pacjentów zgłaszających się na Izbę Przyjęć. Zastosowanie USG płuc u chorych ze zdekompensowaną NS jest dobrze ugruntowane [81, 82], co potwierdza uwzględnienie tej techniki w diagnostyce chorych z ostrą NS w wytycznych w ESC 2021 [118]. Badania wskazują też na związek pomiędzy stwierdzaną w USG liczbą linii B a ryzykiem ponownej hospitalizacji i śmiertelnością chorych z NS, przy czym ryzyko to wzrasta wraz ze wzrostem sumy tych artefaktów [119]. W naszej pracy zmiany wtórne do NS, tj. obecność linii B czy konsolidacji podopłucnowych korelowały z obecnością zmian w TK klatki piersiowej i były bardziej wyrażone u chorych z HFrEF. Sugeruje to, że USG płuc może mieć też zastosowanie u chorych ze stabilną NS i w pewnych sytuacjach może być uzupełnieniem badania RTG klatki piersiowej.

USG płuc jest także coraz częściej wykorzystywane w monitorowaniu leczenia chorych z NS. W metaanalizie obejmującej 1203 pacjentów dotyczącej oceny przydatności USG wykazano, że w porównaniu do rutynowej opieki, terapia pacjentów z NS uwzględniająca kontrolę USG płuc prowadzi do zmniejszenia częstości występowania zdarzeń sercowych, stężenia NT-proBNP i ryzyka ponownej hospitalizacji chorych [120].

Pomimo rosnącej roli USG płuc brakuje ujednoczonych zaleceń, jak wykonywać to badanie u pacjentów z NS. W naszym badaniu przyjęliśmy sprawdzoną przez nas metodę podziału klatki piersiowej na 27 pól, jednakże inni autorzy stosują podział na 8 czy 28 stref.

Dyskusyjna pozostaje także kwestia ilości linii B uznawanych za objaw nieprawidłowy [119]. Należy też wspomnieć, że obraz linii B nie jest patognomiczny dla NS i może występować w chorobach śródmiąższowych płuc, zapaleniach płuc, ARDS, co wymaga dalszej diagnostyki, najczęściej wykonania TKWR [121, 122]. Dodatkowo, ograniczeniem USG płuc jest zależność od doświadczenia obserwatora i jego dokładności [122].

Wyniki uzyskane w tej pracy dotyczące analizy USG płuc u chorych ze stabilną, objawową NS wskazują na umiarkowaną korelację wyników USG z obrazami TK klatki piersiowej oraz wybranymi parametrami czynności płuc, co daje przesłanki do prób zastosowania USG również u chorych z wyrównaną NS. Biorąc pod uwagę dynamiczny rozwój USG płuc, dostępność tej metody oraz brak narażenia na promieniowanie jonizujące technika ta może okazać się w przyszłości przydatna w monitorowaniu chorych z NS, również w okresach stabilnych tej choroby.

Analizując zaburzenia czynnościowe układu oddechowego u chorych z NS trzeba pamiętać, że mogą one wynikać z kilku zjawisk: 1) kardiomegalii powodującej zajmowanie przestrzeni w klatce piersiowej, 2) upośledzonej wymiany gazowej na granicy pęcherzykowo-włośniczkowej w następstwie przekrwienia płuc oraz 3) zwężenia dróg oddechowych w wyniku podśluzówkowego obrzęku ściany oskrzeli [123]. Dlatego też przewlekła NS może przyczyniać się do powstawania zaburzeń czynności płuc zarówno o charakterze restrykcji, jak i obturacji dróg oddechowych [26, 124]. Zdecydowana większość wcześniejszych prac dotyczących funkcji płuc w NS obejmowała pacjentów z zaawansowaną HFrEF [125, 126], natomiast częstość występowania i rodzaj nieprawidłowości czynności płuc u pacjentów z HFpEF są słabiej poznane. Badania z ostatnich lat wskazują jednak na istotne znaczenie rokownicze zaburzeń funkcji układu oddechowego u chorych w tej grupie [127].

Najczęstszą nieprawidłowością w PFT w naszej grupie chorych było obniżone TLCO (29,5%), a w następnej kolejności obturacja dróg oddechowych (19,7%). Chociaż zmiany restrykcyjne występowały stosunkowo rzadko (3%) to zaobserwowaliśmy, że wartości FEV<sub>1</sub>, FVC i TLC były niższe u pacjentów z HFrEF niż HFpEF, co było obserwowane także we wcześniejszych pracach [28]. Jednocześnie wskaźnik FEV<sub>1</sub>/FVC nie był znacząco niższy w żadnej z grup, co także jest w zgodzie z obserwacjami innych autorów [128, 129]. Obniżenie wskaźnika FEV<sub>1</sub>/FVC było odnotowywane we wcześniejszych badaniach głównie u pacjentów z bardzo zaawansowaną lub zdekompensowaną NS [130], a ta z kolei stanowiła kryterium wyłączenia w naszym badaniu. Warto zaznaczyć, że wskaźnik FEV<sub>1</sub>/FVC też jest jednym z kryteriów pozwalających na identyfikację chorych z POChP i odróżnienie ich od chorych

z NS, choć nie zawsze pozwala jednoznacznie rozpoznać chorych ze współistnieniem POChP i NS [24]. Ponadto istnieją przesłanki sugerujące, że obniżenie FVC przy pozostającym w normie parametrze FEV<sub>1</sub>/FVC jest charakterystyczne dla młodszej grupy chorych z upośledzoną funkcją rozkurczową i przerostem LV [131]. W naszej pracy wykazaliśmy umiarkowane korelacje pomiędzy wskaźnikami FVC%N, FEV<sub>1</sub>%N, TLCO%N a parametrami wydolności serca (frakcją wyrzutową, stężeniem NTproBNP) oraz nasileniem zmian obecnych w badaniach obrazowych płuc. Podobne zależności pomiędzy parametrami funkcji płuc a wskaźnikami wydolności serca były obserwowane także przez innych badaczy zarówno u chorych z HFrEF, jak i HFpEF [132].

Wśród naszych chorych najczęstszą nieprawidłowością w badaniach czynnościowych układu oddechowego było obniżenie TLCO, co było dość często opisywane u chorych z zawnosowaną, przewlekłą NS (głównie HFrEF) we wcześniejszych badaniach [130, 133, 134]. U chorych z HFpEF także opisywano upośledzenie dyfuzji płucnej zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku [135]. Częstość występowania upośledzenia TLCO w naszym badaniu była niższa niż w pracy Andrea i wsp., którzy stwierdzili obniżenie TLCO aż u 83% chorych z HFpEF [26]. Co ciekawe, w pracy tej autorzy udokumentowali także występowanie zaburzeń czynności płuc (zarówno o charakterze restrykcji, jak i obturacji) aż u 94% pacjentów z HFpEF, przy czym 80% z nich było dotychczas nierozpoznanych i nieleczonych [26]. W innym badaniu Andrea i wsp. zaobserwowali, że obecność ograniczonego przepływu przez drogi oddechowe istotnie zwiększa ryzyko zgonu w grupie pacjentów z HFpEF [136].

Obniżenie TLCO jest też opisywane u pacjentów z NS z towarzyszącym nadciśnieniem płucnym często związanym z zaawansowanym stadium choroby [42]. Badania pokazały, że TLCO < 45% u pacjentów z nadciśnieniem płucnym i HFpEF wiązało się z wyższą śmiertelnością [42]. W naszej grupie pacjentów nie obserwowaliśmy aż tak niskich wartości wskaźnika TLCO, co może wynikać z faktu, że byli to pacjenci w okresie wyrównanym i w klasie objawów NYHA I-III. I to pomimo faktu, że w badanej przez nas grupie sześciu chorych miało rozpoznane współistniejące choroby śródmiąższowe płuc, co mogło mieć wpływ na upośledzenie TLCO.

Rutynowe wykonywanie PFT u chorych z NS wydaje się być jeszcze o tyle istotne, iż Olson et al. wykazali, że zarówno parametry przepływów w drogach oddechowych czy pojemności płuc mierzone w spirometrii, jak i TLCO są dobrymi czynnikami rokowniczymi dla 1-rocznego przeżycia u pacjentów ze stabilną NS, bez współistniejących chorób płucnych [137]. Z drugiej strony, w przypadku stwierdzenia zaburzeń czynności płuc u pacjentów



z nierozpoznaną wcześniej NS zarówno wzorzec restrykcyjny, jak i obturacja dróg oddechowych może pomóc identyfikować pacjentów zagrożonych rozwojem NS [138, 139]. Również Eckhardt i wsp. potwierdzili, że zaburzenia funkcji układu oddechowego były związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia HFpEF [45].

Nasze badanie nie jest pozbawione pewnych ograniczeń. Po pierwsze, było to jednośrodkowe badanie z ograniczoną liczebnością pacjentów. Konieczność zmniejszenia grupy chorych wynikała przede wszystkim z wystąpienia w trakcie trwania badania pandemii COVID-19, która w znaczący sposób ograniczyła możliwość wykonania testów czynnościowych układu oddechowego oraz hospitalizacji pacjentów w stabilnym okresie NS. Po drugie, nasza grupa pacjentów była poddana tylko jednokrotnej obserwacji w czasie, podczas gdy jej powtórzenie w przyszłości umożliwiłoby potwierdzenie postawionych diagnoz. Po trzecie, nie analizowaliśmy wpływu stosowanych przez pacjentów leków kardiologicznych na objawy, czynność płuc i ich obraz w TK klatki piersiowej, co mogło mieć wpływ na nasze wyniki. Ponadto, obrazy TK klatki piersiowej były analizowane tylko przez jednego specjalistę w dziedzinie radiologii, chociaż później były one ponownie interpretowane przez lekarza pulmonologa. Podobnie analiza USG była wykonywana przez jednego badacza.

Pomimo wszystkich opisanych powyżej ograniczeń uważamy, że wyniki tego badania dostarczają pewnych nowych informacji na temat współwystępowania chorób układu oddechowego oraz zmian czynnościowych i strukturalnych u pacjentów z NS. Pokazują, że rodzaj zaburzeń czynnościowych w badaniach układu oddechowego, jak i zmian strukturalnych wtórnych do NS w płucach jest podobny we wszystkich typach NS - choć bardziej wyrażony u chorych z HFrEF. Jednocześnie wskazują na częste współwystępowanie NS i chorób układu oddechowego, co powinno skłaniać do wnikliwej diagnostyki chorych z NS pod kątem chorób układu oddechowego. Na podstawie analizy wyników tego badania sformułowano następujące wnioski:

## 5. Wnioski

1. Zmiany strukturalne w płucach wtórne do NS są często stwierdzane w badaniach obrazowych (TK klatki piersiowej i USG płuc) u chorych z wyrównaną, objawową NS. Najczęstsze z nich to: nierównomiernie podwyższona densyjność mięszu płucnego, obustronne pogrubienie przegród międzyzrazikowych oraz limfadenopatia śródpiersia.
2. Zaburzenia funkcji układu oddechowego u chorych z NS są zróżnicowane. Upośledzenie TLCO jest najczęściej stwierdzanym zaburzeniem czynności układu oddechowego u chorych z wyrównaną NS.
3. Choroby układu oddechowego są częstymi chorobami współistniejącymi u chorych z NS, a spektrum tych chorób jest szerokie - poza POChP i OBS, obejmuje także astmę, rozstrzenie oskrzeli i choroby śródmiąższowe płuc. Wykorzystanie TK klatki piersiowej i PFT u pacjentów z NS może przynieść korzyść w postaci wczesnego rozpoznania współistniejących chorób płuc.
4. Nie znaleźliśmy różnic ani w częstości występowania, ani w spektrum chorób płuc pomiędzy chorymi HFpEF a pozostałymi chorymi z NS.
5. Parametry funkcji układu oddechowego są zależne od stopnia nasilenia NS, a zaburzenia czynnościowe najbardziej nasilone u chorych z HFREF.
6. Największe nasilenie zmian strukturalnych wtórych do NS stwierdzanych w badaniach obrazowych (zarówno TK, jak i USG płuc) występuje u chorych z HFREF, choć spektrum zmian nie zależy od typu NS.

## 6. Opinia 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/...../2017

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym  
w dniu 06 czerwca 2017r. po zapoznaniu się z wnioskiem:

**Dr hab. n. med. Marta Dąbrowska**  
**Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii**  
**ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa**

dotyczącym: wyrażenia opinii w sprawie badania pt. : „ Czy istnieją różnice w występowaniu zmian w płucach towarzyszących przewlekłej niewydolności serca pomiędzy chorymi z niewydolnością serca z zachowaną lub upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory?.

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.\*~~

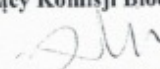
Uwagi Komisji – *verte*

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 .

W załączeniu: skład komisji oraz lista obecności

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

  
Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Wierzbicki

\*niepotrzebne skreślić

## 7. Piśmiennictwo

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in Eur Heart J. 2021 Oct 14;:]. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
2. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovasc Res 2023;118(17):3272-87 doi: 10.1093/cvr/cvac013.
3. Salah HM, Minhas AMK, Khan MS, et al. Causes of hospitalization in the USA between 2005 and 2018. Eur Heart J Open 2021;1(1):oeab001 doi: 10.1093/ehjopen/oeab001.
4. Van Deursen VM, Urso R, Laroche C, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. Eur J Heart Fail 2014;16(1):103-11 doi: 10.1002/ejhf.30.
5. Chaudhry SI, McAvay G, Chen S, et al. Risk factors for hospital admission among older persons with newly diagnosed heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol 2013;61(6):635-42 doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.027.
6. Bradley J, Schelbert EB, Bonnett LJ, et al. Predicting hospitalisation for heart failure and death in patients with, or at risk of, heart failure before first hospitalisation: a retrospective model development and external validation study. Lancet Digit Health 2022;4(6):e445-e54 doi: 10.1016/S2589-7500(22)00045-0.
7. Chaudhry SP, Stewart GC. Advanced Heart Failure: Prevalence, Natural History, and Prognosis. Heart Fail Clin 2016;12(3):323-33 doi: 10.1016/j.hfc.2016.03.001.
8. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail 2017;19(12):1574-85 doi: 10.1002/ejhf.813.
9. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure: A Report From the OPTIMIZE-HF Registry. Journal of the American College of Cardiology 2007;50(8):768-77 doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.064>.
10. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2022;145(18):e895-e1032 doi:

10.1161/CIR.0000000000001063

11. Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *Am Heart J* 2006;151(2):444-50 doi: 10.1016/j.ahj.2005.03.066.
12. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc* 2019;8(23):e014240 doi: 10.1161/JAHA.119.014240.
13. Wong CW, Tafuro J, Azam Z, et al. Misdiagnosis of Heart Failure: A Systematic Review of the Literature. *J Card Fail* 2021;27(9):925-33 doi: 10.1016/j.cardfail.2021.05.014.
14. Brunner-La Rocca HP, Sanders-van Wijk S. Natriuretic Peptides in Chronic Heart Failure. *Card Fail Rev* 2019;5(1):44-49 doi: 10.15420/cfr.2018.26.1.
15. Pieske B, Tschope C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019;40(40):3297-317 doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.
16. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42(36):3599-726 doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
17. Biasucci LM, Maino A, Grimaldi MC, Cappannoli L, Aspromonte N. Novel Biomarkers in Heart Failure: New Insight in Pathophysiology and Clinical Perspective. *J Clin Med* 2021;10(13) doi: 10.3390/jcm10132771.
18. Sanders-van Wijk S, Barandiaran Aizpurua A, Brunner-La Rocca HP, et al. The HFA-PEFF and H(2) FPEF scores largely disagree in classifying patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2021;23(5):838-40 doi: 10.1002/ejhf.2019.
19. Selvaraj S, Myhre PL, Vaduganathan M, et al. Application of Diagnostic Algorithms for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction to the Community. *JACC Heart Fail* 2020;8(8):640-53 doi: 10.1016/j.jchf.2020.03.013.
20. Trullas JC, Casado J, Morales-Rull JL. Difficulties in the diagnosis of heart failure in patients with comorbidities. *Rev Clin Esp (Barc)* 2016;216(5):276-85 doi: 10.1016/j.rce.2015.10.001
21. Watson RD, Gibbs CR, Lip GY. ABC of heart failure. Clinical features and complications. *BMJ* 2000;320(7229):236-9 doi: 10.1136/bmj.320.7229.236.

22. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *Eur Heart J* 2013;34(36):2795-803 doi: 10.1093/eurheartj/ehf192.
23. Canepa M, Straburzynska-Migaj E, Drozd J, et al. Characteristics, treatments and 1-year prognosis of hospitalized and ambulatory heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *European Journal of Heart Failure* 2018;20(1):100-10 doi: 10.1002/ejhf.964.
24. Caravita S, Vachiéry JL. Obstructive Ventilatory Disorder in Heart Failure-Caused by the Heart or the Lung? *Curr Heart Fail Rep* 2016;13(6):310-18 doi: 10.1007/s11897-016-0309-5.
25. Cowie MR, Gallagher AM. Sleep Disordered Breathing and Heart Failure: What Does the Future Hold? *JACC Heart Fail* 2017;5(10):715-23 doi: 10.1016/j.jchf.2017.06.016.
26. Andrea R, López-Giraldo A, Falces C, et al. Lung function abnormalities are highly frequent in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Heart Lung Circ* 2014;23(3):273-9 doi: 10.1016/j.hlc.2013.08.003.
27. Malinkiewicz W, Pawlak A. Nadciśnienie płucne w przebiegu niewydolności lewej komory. *Kardiologia Inwazyjna* 2016;11(5):10-16.
28. Kee K, Naughton MT. Heart failure and the lung. *Circ J* 2010;74(12):2507-16 doi: 10.1253/circj.cj-10-0869.
29. Gevaert AB, Boen JRA, Segers VF, Van Craenenbroeck EM. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review of Cardiac and Noncardiac Pathophysiology. *Front Physiol* 2019;10:638 doi: 10.3389/fphys.2019.00638.
30. Van Aelst LNL, Arrigo M, Placido R, et al. Acutely decompensated heart failure with preserved and reduced ejection fraction present with comparable haemodynamic congestion. *Eur J Heart Fail* 2018;20(4):738-47 doi: 10.1002/ejhf.1050.
31. Gehlbach BK, Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. *Chest* 2004;125(2):669-82 doi: 10.1378/chest.125.2.669.
32. Parker F, Weiss S. The Nature and Significance of the Structural Changes in the Lungs in Mitral Stenosis. *Am J Pathol* 1936;12(5):573-98.15.
33. Haworth SG, Hall SM, Panja M. Peripheral pulmonary vascular and airway abnormalities in adolescents with rheumatic mitral stenosis. *Int J Cardiol* 1988;18(3):405-16 doi: 10.1016/0167-5273(88)90059-9.

34. Kay JM, Edwards FR. Ultrastructure of the alveolar-capillary wall in mitral stenosis. *J Pathol* 1973;111(4):239-45 doi: 10.1002/path.1711110404.
35. Jordan SC, Hicken P, Watson DA, Heath D, Whitaker W. Pathology of the lungs in mitral stenosis in relation to respiratory function and pulmonary haemodynamics. *Br Heart J* 1966;28(1):101-7 doi: 10.1136/hrt.28.1.101.
36. Aber CP, Campbell Ja. Significance of changes in the pulmonary diffusing capacity in mitral stenosis. *Thorax* 1965;20(2):135-45 doi: 10.1136/thx.20.2.135.
37. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J* 2022;60(1) doi: 10.1183/13993003.01499-2021.
38. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200(8):e70-e88 doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
39. Boros P., Franczuk M., Wesołowski S.. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące wykonywania badań spirometrycznych. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2006;74.
40. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40(6):1324-43 doi: 10.1183/09031936.00080312.
41. Cooper BG, Stocks J, Hall GL, et al. The Global Lung Function Initiative (GLI) Network: bringing the world's respiratory reference values together. *Breathe (Sheff)* 2017;13(3):e56-e64 doi: 10.1183/20734735.012717.
42. Magnussen H, Canepa M, Zambito PE, Brusasco V, Meinertz T, Rosenkranz S. What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? *Eur J Heart Fail* 2017;19(10):1222-29 doi: 10.1002/ejhf.946.
43. Olson TP, Beck KC, Johnson BD. Pulmonary function changes associated with cardiomegaly in chronic heart failure. *J Card Fail* 2007;13(2):100-7 doi: 10.1016/j.cardfail.2006.10.018.
44. Melenovsky V, Andersen MJ, Andress K, Reddy YN, Borlaug BA. Lung congestion in chronic heart failure: haemodynamic, clinical, and prognostic implications. *Eur J Heart Fail* 2015;17(11):1161-71 doi: 10.1002/ejhf.417.

45. Eckhardt CM, Balte PP, Barr RG, et al. Lung function impairment and risk of incident heart failure: the NHLBI Pooled Cohorts Study. *Eur Heart J* 2022;43(23):2196-208 doi: 10.1093/eurheartj/ehac205.
46. Apostolo A, Giusti G, Gargiulo P, Bussotti M, Agostoni P. Lungs in heart failure. *Pulm Med* 2012;2012:952741 doi: 10.1155/2012/952741.
47. Cundrle I, Jr., Olson LJ, Johnson BD. Pulmonary Limitations in Heart Failure. *Clin Chest Med* 2019;40(2):439-48 doi: 10.1016/j.ccm.2019.02.010.
48. Guazzi M, Pontone G, Brambilla R, Agostoni P, Reina G. Alveolar capillary membrane gas conductance: a novel prognostic indicator in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2002;23(6):467-76 doi: 10.1053/euhj.2001.2803.
49. Weisman I.M., Marciniuk D, Martinez F.J. et al. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(2):211-77 doi: 10.1164/rccm.167.2.211.
50. Arena R, Sietsema KE. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical evaluation of patients with heart and lung disease. *Circulation* 2011;123(6):668-80 doi: 10.1161/circulationaha.109.914788.
51. Smarż K J-CT, Chwyczko T, i in. Sercowo-płucne testy wysiłkowe w kardiologii dorosłych – opinia ekspertów Sekcji Rehabilitacji Kardiologicznej i Fizjologii Wysiłku Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Polska* 2019:22-36
52. Nadruz W, West E, Sengeløv M, et al. Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure With Reduced, Midrange, and Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association* 2017;6(11) doi: 10.1161/jaha.117.006000.
53. Glaab T, Taube C. Practical guide to cardiopulmonary exercise testing in adults. *Respiratory Research* 2022;23(1) doi: 10.1186/s12931-021-01895-6.
54. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J.* 2016;47:429–60.
55. Przybyłowski T TW, Siemiejkowski Z, Jastrzębski D, Maskey-Warzęchowska M, Piorunek T, Wojda E, Boros P. Polish Respiratory Society guidelines for the methodology and interpretation of the 6 minute walk test (6MWT). *Pneumonol Alergol Pol* 2015;83: 283–97. doi: 0.5603/PiAP.2015.0048.
56. Arslan S, Erol MK, Gundogdu F, et al. Prognostic value of 6-minute walk test in stable outpatients with heart failure. *Tex Heart Inst J* 2007;34(2):166-9.
57. Stokes MB, Roberts-Thomson R. The role of cardiac imaging in clinical practice. *Aust Prescr* 2017;40(4):151-55 doi: 10.18773/austprescr.2017.045.



58. Truszkiewicz K, Poręba R, Gać P. Radiological Cardiothoracic Ratio in Evidence-Based Medicine. *J Clin Med* 2021;10(9) doi: 10.3390/jcm10092016.
59. Cremers S., Bradshaw J., Herfkens F. Chest X-ray - Heart Failure. Secondary Chest X-ray - Heart Failure 2010. <https://radiologyassistant.nl/chest/chest-x-ray/heart-failure>.
60. Wang H, Shi R, Mahler S, et al. Vascular pedicle width on chest radiograph as a measure of volume overload: meta-analysis. *West J Emerg Med* 2011;12(4):426-32 doi: 10.5811/westjem.2011.3.2023.
61. Milne EN, Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C. The vascular pedicle of the heart and the vena azygos. Part I: The normal subject. *Radiology* 1984;152(1):1-8 doi: 10.1148/radiology.152.1.6729098.
62. Radiologia, ed. A. Cieszanowski, Bekiesińska-Figatowska, Monika. 2022, Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie. 588.
63. Pan D, Pellicori P, Dobbs K, et al. Prognostic value of the chest X-ray in patients hospitalised for heart failure. *Clin Res Cardiol* 2021;110(11):1743-56 doi: 10.1007/s00392-021-01836-9.
64. Fonseca C, Mota T, Morais H, et al. The value of the electrocardiogram and chest X-ray for confirming or refuting a suspected diagnosis of heart failure in the community. *Eur J Heart Fail* 2004;6(6):807-12, 21-2 doi: 10.1016/j.ejheart.2004.09.004.
65. Kennedy S, Simon B, Alter HJ, Cheung P. Ability of physicians to diagnose congestive heart failure based on chest X-ray. *J Emerg Med* 2011;40(1):47-52 doi: 10.1016/j.jemermed.2009.10.018.
66. Barile M. Pulmonary Edema: A Pictorial Review of Imaging Manifestations and Current Understanding of Mechanisms of Disease. *European Journal of Radiology Open* 2020;7:100274 doi: 10.1016/j.ejro.2020.100274.
67. Miger K, Fabricius-Bjerre A, Overgaard Olesen AS, et al. Chest computed tomography features of heart failure: A prospective observational study in patients with acute dyspnea. *Cardiol J* 2022;29(2):235-44 doi: 10.5603/CJ.a2022.0004.
68. Scillia P, Bankier AA, Gevenois PA. Computed Tomography Assessment of Lung Structure and Function in Pulmonary Edema. *Critical Reviews in Computed Tomography* 2004;45(5-6):293-307 doi: 10.3109/10408370490888451.
69. Weerakkody Y., Ranchod A, Jabaz D, et al. Pulmonary edema. Secondary Pulmonary edema. 2023. <https://radiopaedia.org/articles/16256>.

70. Storto ML, Kee ST, Golden JA, Webb WR. Hydrostatic pulmonary edema: high-resolution CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165(4):817-20 doi: 10.2214/ajr.165.4.7676973.
71. Slanetz PJ, Truong M, Shepard JA, Trotman-Dickenson B, Drucker E, McLoud TC. Mediastinal lymphadenopathy and hazy mediastinal fat: new CT findings of congestive heart failure. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171(5):1307-9 doi: 10.2214/ajr.171.5.9798869.
72. Dayem HA, Gohari A, Endo Y, Shwarzberg H, Afari A, Waite SA. Chest computed tomography features predictive of elevated B-type natriuretic peptide independent of renal function: diagnostic implications for evaluation of congestive heart failure. *J Comput Assist Tomogr* 2013;37(5):760-4 doi: 10.1097/RCT.0b013e31829ce239.
73. Chiu L, Jairam MP, Chow R, et al. Meta-Analysis of Point-of-Care Lung Ultrasonography Versus Chest Radiography in Adults With Symptoms of Acute Decompensated Heart Failure. *Am J Cardiol* 2022;174:89-95 doi: 10.1016/j.amjcard.2022.03.022.
74. Muniz RT, Mesquita ET, Souza Junior CV, Martins WA. Pulmonary Ultrasound in Patients with Heart Failure - Systematic Review. *Arq Bras Cardiol* 2018;110(6):577-84 doi: 10.5935/abc.20180097.
75. Iwakura K, Onishi T. A practical guide to the lung ultrasound for the assessment of congestive heart failure. *J Echocardiogr* 2021;19(4):195-204 doi: 10.1007/s12574-021-00528-7.
76. Jaczewski G., Grabczak EM., Krenke R. Praktyka kliniczna – ultrasonografia układu oddechowego: zastosowanie USG w diagnostyce płynu w jamie opłucnej, odmy opłucnowej, zastoju w krążeniu płucnym i obrzęku płuc. 2018; 12: 67–73, 77]
77. Picano E, Scali MC. The lung water cascade in heart failure. *Echocardiography* 2017;34(10):1503-07 doi: 10.1111/echo.13657.
78. Dietrich CF, Mathis G, Cui XW, Ignee A, Hocke M, Hirche TO. Ultrasound of the pleurae and lungs. *Ultrasound Med Biol* 2015;41(2):351-65 doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.10.002.
79. Korczyński P, Górska K, Konopka D, Al-Haj D, Filipiak KJ, Krenke R. Significance of congestive heart failure as a cause of pleural effusion: Pilot data from a large multidisciplinary teaching hospital. *Cardiol J* 2020;27(3):254-61 doi: 10.5603/CJ.a2018.0137.

80. Lichtenstein DA. Lung ultrasound in the critically ill. *Annals of Intensive Care* 2014;4(1):1 doi: 10.1186/2110-5820-4-1.
81. Zaalouk TM, Bitar ZI, Maadarani OS, Ragab Elshabasy RD. Modified BLUE protocol ultrasonography can diagnose thrombotic complications of COVID-19 with normal lung ultrasound. *Clin Case Rep* 2021;9(5):e04075 doi: 10.1002/ccr3.4075.
82. Lichtenstein DA. BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest* 2015;147(6):1659-70 doi: 10.1378/chest.14-1313.
83. Domingo M, Lupón J, Girerd N, et al. Lung ultrasound in outpatients with heart failure: the wet-to-dry HF study. *ESC Heart Failure* 2021;8(6):4506-16 doi: 10.1002/ehf2.13660.
84. Cammarota G, Vetrugno L, Longhini F. Lung ultrasound monitoring: impact on economics and outcomes. *Curr Opin Anaesthesiol* 2023;36(2):234-39 doi: 10.1097/aco.0000000000001231.
85. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2023 report. 2023.
86. Reddel HK BL, Bateman ED, et al. Global Initiative for Asthma (GINA) Strategy 2021 - Executive summary and rationale for key changes. *Eur Respir J* 2021 doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.02730-2021>.
87. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* 2006;355(3):251-59 doi: 10.1056/nejmoa052256.
88. Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline. *Thorax* 2008;63(Suppl 5):v1-v58 doi: 10.1136/thx.2008.101691.
89. Aliberti S, Goeminne PC, O'Donnell AE, et al. Criteria and definitions for the radiological and clinical diagnosis of bronchiectasis in adults for use in clinical trials: international consensus recommendations. *Lancet Respir Med* 2022;10(3):298-306 doi: 10.1016/s2213-2600(21)00277-0.
90. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32(1):1-64 doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004.

91. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(5):e44-e68 doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
92. Scillia P, Delcroix M, Lejeune P, et al. Hydrostatic pulmonary edema: evaluation with thin-section CT in dogs. *Radiology* 1999;211(1):161-8 doi: 10.1148/radiology.211.1.r99ap07161.
93. Ribeiro CMC, Marchiori E, Rodrigues R, et al. Edema pulmonar hidrostático: aspectos na tomografia computadorizada de alta resolução. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2006;32(6):515-22 doi: 10.1590/s1806-37132006000600008.
94. Lévy P, Naughton MT, Tamsier R, Cowie MR, Bradley TD. Sleep apnoea and heart failure. *Eur Respir J* 2022;59(5) doi: 10.1183/13993003.01640-2021.
95. Sanderson JE, Fang F, Lu M, Ma CY, Wei YX. Obstructive sleep apnoea, intermittent hypoxia and heart failure with a preserved ejection fraction. *Heart* 2021;107(3):190-94 doi: 10.1136/heartjnl-2020-317326.
96. Lee DS, Gona P, Vasan RS, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation* 2009;119(24):3070-7 doi: 10.1161/circulationaha.108.815944.
97. Lewin S, Goldberg L, Dec GW. The spectrum of pulmonary abnormalities on computed chest tomographic imaging in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2000;86(1):98-100 doi: 10.1016/s0002-9149(00)00837-7.
98. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2015;46(4):1113-30 doi: 10.1183/13993003.02316-2014.
99. Prior TS, Wälscher J, Gross B, Bendstrup E, Kreuter M. Clusters of comorbidities in fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Res* 2022;23(1):368 doi: 10.1186/s12931-022-02291-4.
100. Tsai Y-C, Tsai M-J, Chen C-M, Hung J-Y, Sheu C-C, Chong I-W. Increased Risk of Heart Failure In Patients of Bronchiectasis – A Nationwide Population-Based Study, 2019.
101. Méndez R, Feced L, Alcaraz-Serrano V, et al. Cardiovascular Events During and After Bronchiectasis Exacerbations and Long-term Mortality. *Chest* 2022;161(3):629-36 doi: 10.1016/j.chest.2021.10.013.

102. Marsland I, Sobala R, De Soyza A, Witham M. Multimorbidity in bronchiectasis: a systematic scoping review. *ERJ Open Res* 2023;9(1) doi: 10.1183/23120541.00296-2022.
103. Hata A, Schiebler ML, Lynch DA, Hatabu H. Interstitial Lung Abnormalities: State of the Art. *Radiology* 2021;301(1):19-34 doi: 10.1148/radiol.2021204367.
104. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246(3):697-722 doi: 10.1148/radiol.2462070712.
105. Minasian AG, van den Elshout FJ, Dekhuijzen PN, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with chronic heart failure. *Heart Lung* 2013;42(3):208-14 doi: 10.1016/j.hrtlng.2012.11.007.
106. Tanabe T, Rozycki HJ, Kanoh S, Rubin BK. Cardiac asthma: new insights into an old disease. *Expert Rev Respir Med* 2012;6(6):705-14 doi: 10.1586/ers.12.67.
107. Levy ML, Bacharier LB, Bateman E, Boulet L-P, Brightling C, Buhl R, et al.. Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update. *npj Primary Care Respiratory Medicine*. 2023;33(1).
108. Brenner S, Güder G, Berliner D, et al. Airway obstruction in systolic heart failure-- COPD or congestion? *Int J Cardiol* 2013;168(3):1910-6 doi: 10.1016/j.ijcard.2012.12.083.
109. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(2):171-80 doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.046.
110. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021;144(3):e56-e67 doi: 10.1161/cir.0000000000000988.
111. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(4):263-71 doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
112. Barnes H, Troy L, Lee CT, Sperling A, Streck M, Glaspole I. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Allergy* 2022;77(2):442-53 doi: <https://doi.org/10.1111/all.15017>.

113. Heukels P, Moor CC, von der Thüsen JH, Wijsenbeek MS, Kool M. Inflammation and immunity in IPF pathogenesis and treatment. *Respir Med* 2019;147:79-91 doi: 10.1016/j.rmed.2018.12.015.
114. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20(1):16-37 doi: 10.1002/ejhf.1029.
115. Hatabu H, Barile M. Detection of Pulmonary Congestion in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Using Quantitative Chest CT. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2022;15(4):638-40 doi: 10.1016/j.jcmg.2022.01.017.
116. Melenovsky V, Andersen MJ, Andress K, Reddy YN, Borlaug BA. Lung congestion in chronic heart failure: haemodynamic, clinical, and prognostic implications. *European Journal of Heart Failure* 2015;17(11):1161-71 doi: 10.1002/ejhf.417.
117. Siwik D, Apanasiewicz W, Żukowska M, Jaczewski G, Dąbrowska M. Diagnosing Lung Abnormalities Related to Heart Failure in Chest Radiogram, Lung Ultrasound and Thoracic Computed Tomography. *Advances in Respiratory Medicine* 2023;91(2):103-22 doi: 10.3390/arm91020010.
118. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42(36):3599-726 doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
119. Pirrotta F, Mazza B, Gennari L, Palazzuoli A. Pulmonary Congestion Assessment in Heart Failure: Traditional and New Tools. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(8) doi: 10.3390/diagnostics11081306.
120. Li Y, Ai H, Ma N, Li P, Ren J. Lung ultrasound-guided treatment for heart failure: An updated meta-analysis and trial sequential analysis. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:943633 doi: 10.3389/fcvm.2022.943633.
121. Cardinale L, Priola AM, Moretti F, Volpicelli G. Effectiveness of chest radiography, lung ultrasound and thoracic computed tomography in the diagnosis of congestive heart failure. *World J Radiol* 2014;6(6):230-7 doi: 10.4329/wjr.v6.i6.230.
122. Zanforlin A, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. B-lines: to count or not to count? *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7(6):635-6 doi: 10.1016/j.jcmg.2013.12.018.
123. Apostolo A, Giusti G, Gargiulo P, Bussotti M, Agostoni P. Lungs in Heart Failure. *Pulmonary Medicine* 2012;2012:1-9 doi: 10.1155/2012/952741.

124. Huang W-M, Feng J-Y, Cheng H-M, et al. The role of pulmonary function in patients with heart failure and preserved ejection fraction: Looking beyond chronic obstructive pulmonary disease. *PLOS ONE* 2020;15(7):e0235152 doi: 10.1371/journal.pone.0235152.
125. Charlotte Suppli Ulrik JC. Pulmonary Function in Chronic Heart Failure: Changes after Heart Transplantation. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 1999;33(3):131-36 doi: 10.1080/14017439950141740.
126. Lizak MK, Zakliczyński M, Jarosz A, Zembala M. The Influence of Chronic Heart Failure on Pulmonary Function Tests in Patients Undergoing Orthotopic Heart Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2009;41(8):3194-97 doi: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.07.072>.
127. Huang WM, Feng JY, Cheng HM, et al. The role of pulmonary function in patients with heart failure and preserved ejection fraction: Looking beyond chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2020;15(7):e0235152 doi: 10.1371/journal.pone.0235152.
128. Lizak MK, Zakliczynski M, Jarosz A, Zembala M. The influence of chronic heart failure on pulmonary function tests in patients undergoing orthotopic heart transplantation. *Transplant Proc* 2009;41(8):3194-7 doi: 10.1016/j.transproceed.2009.07.072.
129. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12(7):685-91 doi: 10.1093/eurjhf/hfq050.
130. Al-Rawas OA, Carter R, Stevenson RD, Naik SK, Wheatley DJ. The alveolar-capillary membrane diffusing capacity and the pulmonary capillary blood volume in heart transplant candidates. *Heart* 2000;83(2):156-60 doi: 10.1136/heart.83.2.156.
131. Cuttica MJ, Colangelo LA, Shah SJ, et al. Loss of Lung Health from Young Adulthood and Cardiac Phenotypes in Middle Age. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(1):76-85 doi: 10.1164/rccm.201501-0116OC.
132. Baum C, Ojeda FM, Wild PS, et al. Subclinical impairment of lung function is related to mild cardiac dysfunction and manifest heart failure in the general population. *Int J Cardiol* 2016;218:298-304 doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.034.
133. Agostoni P, Bussotti M, Cattadori G, et al. Gas diffusion and alveolar-capillary unit in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006;27(21):2538-43 doi: 10.1093/eurheartj/ehl302
134. Siegel JL, Miller A, Brown LK, DeLuca A, Teirstein AS. Pulmonary diffusing capacity in left ventricular dysfunction. *Chest* 1990;98(3):550-3 doi: 10.1378/chest.98.3.550.

135. Olson TP, Johnson BD, Borlaug BA. Impaired Pulmonary Diffusion in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure* 2016;4(6):490-98 doi: 10.1016/j.jchf.2016.03.001.
136. Andrea R, López-Giraldo A, Falces C, et al. Pulmonary function predicts mortality and hospitalizations in outpatients with heart failure and preserved ejection fraction. *Respiratory Medicine* 2018;134:124-29 doi: 10.1016/j.rmed.2017.12.004.
137. Olson TP, Denzer DL, Sinnett WL, Wilson T, Johnson BD. Prognostic value of resting pulmonary function in heart failure. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2013;7:35-43 doi: 10.4137/ccrpm.S12525.
138. Jankowich M, Elston B, Liu Q, et al. Restrictive Spirometry Pattern, Cardiac Structure and Function, and Incident Heart Failure in African Americans. The Jackson Heart Study. *Annals of the American Thoracic Society* 2018;15(10):1186-96 doi: 10.1513/annalsats.201803-184oc.
139. Yola IM, Oh A, Mitchell GF, et al. Association of lung diffusion capacity with cardiac remodeling and risk of heart failure: The Framingham heart study. *PLOS ONE* 2021;16(2):e0246355 doi: 10.1371/journal.pone.0246355.