

ARTYKUŁ REDAKCYJNY

EDITORIAL

Received: 20.01.2010

Accepted: 06.02.2010

Published: 30.06.2010

Iwona Grzelewska-Rzymowska, Joanna Mikołajczyk,
Jadwiga Kroczyńska-Bednarek

Astma w badaniach spirometrycznych*Asthma in spirometry parameters*

Klinika Gruźlicy, Chorób i Nowotworów Płuc I Katedry Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Adres do korespondencji: Iwona Grzelewska-Rzymowska, Klinika Gruźlicy, Chorób i Nowotworów Płuc I Katedry Chorób
Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Okólna 181, 91-520 Łódź, tel.: 42 617 72 95, e-mail: klinika.tbc.um@wp.pl
Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Astma i POChP to choroby charakteryzujące się zmiennym zwężeniem dróg oddechowych określanym jako „obturacyja oskrzeli”. Obturacyja wywołana jest przez zapalenie błony śluzowej i przebudowę, które wynikają z napływu komórek zapalnych oraz działania różnorodnych mediatorów i cytokin. W procesie zapalnym zaangażowane są różne struktury i procesy określane jako „jednostka nabłonkowo-mezenchymalna”. Rozpoznanie astmy opiera się na wywiadzie, badaniu alergologicznym i ocenie wskaźników spirometrycznych. Do podstawowych wskaźników stosowanych do właściwej interpretacji czynności płuc należą: FVC, FEV₁ i stosunek FEV₁ do FVC. Stopień ciężkości zaburzeń wentylacji opiera się na ocenie wartości odsetka FEV₁ w stosunku do wartości należnej. Charakterystyczną cechą astmy jest zmienność objawów klinicznych i wskaźników spirometrycznych. Najważniejszym wskaźnikiem charakteryzującym obturację jest FEV₁/FVC. Typowe wskaźniki spirometryczne to: prawidłowa FVC, obniżone FEV₁ i FEV₁/FVC. Czasami FVC i FEV₁ są jednocześnie obniżone, a FEV₁/FVC pozostaje w normie lub prawie w normie. Częścią badań funkcji płuc jest test odwracalności obturacji. Wzrost FEV₁ i/lub FVC $\geq 12\%$ w stosunku do wartości wyjściowej i ≥ 200 ml stanowi dodatnią odpowiedź bronchodylatacyjną. Celem tego testu jest określenie, czy czynność płuc może poprawić się po wziewaniu 400 μ g salbutamolu lub po 2-8-tygodniowym leczeniu wziewnymi glikokortykosteroidami. Wskaźniki spirometryczne pozwalają ocenić ciężkość choroby i możliwość interwencji terapeutycznej. W celu diagnozowania astmy i oceny leczenia należy również dokonywać pomiaru nadreaktywności oskrzeli dróg oddechowych. Nadreaktywność oskrzeli jest bardzo czułym, lecz nieswoistym narzędziem dla celów diagnostycznych. Ujemny wynik testu wziewnego z metacholiną pozwala wykluczyć astmę, dodatni wynik testu potwierdza rozpoznanie astmy w wątpliwych przypadkach z nietypowymi objawami, kiedy nie obserwuje się poprawy wskaźników spirometrycznych po lekach rozszerzających oskrzela. Monitorowanie nadreaktywności oskrzeli podczas leczenia astmy pozwala również osiągnąć lepszą kontrolę tej choroby.

Słowa kluczowe: astma, diagnozowanie astmy, wskaźniki spirometryczne, test odwracalności, nieswoista nadreaktywność oskrzeli

Summary

Asthma and COPD are characterized by changeable narrowing of airways called bronchi obstruction. This obstruction is evoked by mucosal inflammation and remodelling which is also the result of recruitment of inflammatory cells and acting different mediators and cytokines. Various structures and processes named epithelial-mesenchymal trophic unit are active in inflammatory process. Diagnosing of asthma is based on history, allergological examination and evaluation of spirometry parameters. The FVC, FEV₁, FEV₁/FVC ratio are the basic parameters used to properly interpret lung function. The severity of pulmonary function abnormalities is based on FEV₁% predicted. The characteristic feature of asthma is changeability of clinical symptoms and spirometry parameters. The most important parameter for identifying an obstructive impairment in patient is

FEV₁/FVC ratio. The typical spirometry parameters shown are: normal FVC, decreased FEV₁ and FEV₁/FVC ratio. Sometimes FVC and FEV₁ are concomitantly decreased and the FEV₁/FVC ratio is normal or almost normal. The part of lung function is bronchial reversibility test. An increase in FEV₁ and/or FVC $\geq 12\%$ of control and ≥ 200 ml constitutes a positive bronchodilator response. The aim of this test is to determine whether the patient's lung function can be improved after 400 μg inhalation of salbutamol or after treatment for 2-8 weeks with inhaled glycocorticosteroid. Spirometry parameter allow us to evaluate the severity of illness and possible therapeutic intervention. For asthma diagnosing and evaluation of treatment nonspecific airways responsiveness should also be measured. Bronchial hyperresponsiveness is very sensitive but not specific tool for the diagnostic purpose. Negative result of inhaled provocative test with methacholine allows to exclude asthma, positive result confirms the diagnosis of asthma in doubtful cases with non-typical symptoms when improvement of spirometry after bronchodilator administration is not observed. Monitoring of bronchial hyperresponsiveness in time of treatment of asthma allows to achieve better control of asthma also.

Key words: asthma, diagnosis of asthma, spirometry parameters, reversibility test, nonspecific airways hyperresponsiveness

Astma oraz przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) tworzą grupę tzw. chorób obturacyjnych oskrzeli. Istotną cechą tych chorób jest rozlane, zmienne w czasie zwężenie oskrzeli, którego charakter jest różnorodny i złożony. Zwężenie to wynika ze skurczu i przerostu mięśni gładkich oskrzeli, obrzęku błony śluzowej i jej nacieczenia komórkami zapalnymi, hiperplazji i hipertrofii gruczołów kubkowych i śluzowych. Znaczący udział w zwężeniu oskrzeli obok zapalenia ma także zjawisko określane mianem „przebudowy dróg oddechowych” (*remodelling*). Przebudowa ta jest wynikiem toczącego się zapalenia, w którym udział biorą liczne komórki oraz wydzielane przez nie mediatory i cytokiny. W zjawisko to zaangażowane są procesy komórkowe, genetyczne i środowiskowe, decydujące o migracji komórek, ich różnicowaniu i hiperplazji. Niemalą rolę w procesie tym odgrywa nabłonek będący źródłem prozapalnych cytokin, takich jak interleukina 8, czynnik stymulujący kolonie makrofagów i granulocytów (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) oraz czynnik promujący wzrost fibroblastów i produkcji kolagenu (*transforming growth factor- β* , TGF- β)⁽¹⁾.

Między mediatorami i cytokinami wydzielanymi przez struktury dróg oddechowych stale zachodzą różnorodne współdziałania, a całość tego zjawiska została określona jako „troficzna jednostka nabłonkowo-mezenchymalna” (*epithelial-mesenchymal trophic unit*)⁽²⁾. Procesy zachodzące w oskrzelach chorego na astmę mogą mieć charakter całkowicie odwracalny, częściowo odwracalny i nieodwracalny. Część z nich decyduje o zmiennym charakterze astmy. Przebudowa drzewa oskrzelowego określana jest jako „zmiany strukturalne w drogach oddechowych, które oddziałują na ich właściwości czynnościowe”. Przebudowa dróg oddechowych stanowi cechę charakterystyczną każdego stadium astmy, ale najsilniej jest wyrażona w astmie ciężkiej, w której doprowadza do stałego pogarszania czynności płuc. Zmiany zachodzące w oskrzelach, zarówno zapalne,

jak i strukturalne, dotyczą zwłaszcza oskrzeli głównych, ale także oskrzeli mniejszych, a nawet tzw. „drobnych dróg oddechowych”, których średnica jest mniejsza od 2 mm. Stąd często mówi się o astmie, że jest chorobą zapalną drobnych dróg oddechowych (*small airways disease*)⁽³⁾. W astmie zapalenie dotyczy także miąższu płucnego (parenchymy), ale nie doprowadza ono do rozedmy płuc, co jest stałym zjawiskiem w POChP i decyduje o nieodwracalnym charakterze obturacji w tej chorobie.

Rozpoznanie astmy ustala się na podstawie dodatniego wywiadu osobniczego i rodzinnego, badania przedmiotowego i badań alergologicznych. Bardzo ważne w tym procesie są badania czynnościowe płuc, które pozwalają na zdiagnozowanie choroby, ustalenie stopnia ciężkości, śledzenie wyników leczenia, a także postępu choroby^(4,5).

BADANIE SPIROMETRYCZNE

Badanie spirometryczne w astmie obejmuje określenie wartości wskaźników FEV₁ (natężona objętość wydechu 1-sekundowa, *forced expiratory volume in the first second*), FVC (natężona pojemność życiowa, *forced vital capacity*), FEV₁%FVC oraz wskaźników drobnych dróg oddechowych^(6,7). W początkowej fazie procesu diagnostycznego należy je określić przed zastosowaniem leków rozszerzających oskrzela. Wskaźniki te określa się jako spoczynkowe (wyjściowe) i mogą być one prawidłowe lub w różnym stopniu obniżone (poniżej 5. percentyla). Dla obturacji w astmie charakterystyczny jest prawidłowy wskaźnik FVC, a obniżony FEV₁ i FEV₁%FVC. Szczególną rolę odgrywa wskaźnik FEV₁, który pozwala w sposób pośredni określić obturację oskrzeli. Najważniejsze dla rozpoznania obturacji jest zmniejszenie FEV₁%FVC^(6,7). Jednak w astmie może być jednocześnie obniżone FEV₁ i FVC, a wtedy FEV₁%FVC jest w normie lub niemal w normie. Zgodnie z zaleceniami kolejnych raportów GINA wyjściowa (przed leczeniem) wartość

wskaźnika FEV₁ ma duże znaczenie dla określenia stopnia ciężkości astmy (tabela 1)^(5,8). Należy jednak podkreślić, że chociaż FEV₁ dostarcza użytecznych informacji o czynności układu oddechowego, to nie można w ocenie ciężkości astmy opierać się tylko na wartości tego wskaźnika. Wykazano bowiem, że FEV₁ słabo koreluje z punktowym nasileniem duszności oraz z tolerancją wysiłku^(9,10). Zmniejszona w różnym stopniu wartość FEV₁, a także FVC i FEV₁%FVC nakazuje wykonanie testu odwracalności obturacji^(6,7).

TEST ODWRACALNOŚCI OBTURACJI

Odpowiedź drzewa oskrzelowego na leki rozszerzające oskrzela jest zintegrowaną odpowiedzią fizjologiczną, w której biorą udział nabłonek, nerwy, mediatorzy i mięśnie gładkie oskrzeli. Za dodatni wynik testu odwracalności obturacji (TOO) przyjmuje się wzrost, po inhalacji 400 µg salbutamolu przez komorę objętościową, wskaźnika FEV₁ o co najmniej 200 ml i 12% wartości wyjściowej^(6,7).

Po wykonaniu TOO wskaźniki spirometryczne mogą osiągnąć wartości należne lub jedynie mogą się znacząco poprawić. To pierwsze zjawisko określane jest mianem „odwracalności całkowitej”, a drugie „odwracalności częściowej”. Przyczyny braku odwracalności obturacji lub odwracalności częściowej są różnorodne. Przede wszystkim mogą wynikać z zapalenia dróg oddechowych, ich przebudowy lub współistnienia POChP. Każda z tych możliwości musi zostać poddana dalszym wnikliwym badaniom i interpretacji. Najprostsza jest sytuacja, w której pacjent nigdy nie palił papierosów i nie był narażony na tzw. „palenie bierne”. Zaleca się wówczas ponowne wykonanie testu odwracalności obturacji po 2-8-tygodniowym leczeniu przeciwzapalnym. Już samo leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami (wGKS) może dać znaczącą poprawę wskaźników spirometrycznych, ewentualnie leczenie wGKS może dać odwracalność obturacji

po β₂-agonistach. Korelacja między obturacją oskrzeli a ich rozkurczową odpowiedzią jest słabo wyrażona lub w ogóle nie istnieje i dlatego nie można wnioskować o jednej z tych odpowiedzi na podstawie drugiej^(4,6,7,11). U części chorych na astmę obserwuje się przyspieszone zmniejszenie wskaźnika FEV₁, co odzwierciedla przebudowę dróg oddechowych⁽¹²⁾.

U pacjenta z astmą palącego papierosy bardzo często dochodzi do obniżenia wskaźników wentylacji, które tylko w niewielkim stopniu poprawiają się po β₂-agonistach i po leczeniu przeciwzapalnym. Przyczyną tego zjawiska jest dołączenie się do astmy przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), czyli pojawienie się tzw. „zespołu nakładania”. Zjawisko to może dotyczyć nawet 10% chorych na astmę, ponieważ duży odsetek tej grupy pacjentów jest palaczami papierosów. Stąd u każdego chorego na astmę należy zawsze zebrać dokładny wywiad dotyczący palenia tytoniu. W badaniu TENOR wykazano, że wśród osób z astmą ponad 34% paliło papierosy w przeszłości lub nadal pali mimo ciężkiego przebiegu choroby. Wśród chorych z astmą niekontrolowaną nadal paliło 4,4% badanych⁽¹³⁾. Inne badania również dowiodły, że w tej grupie pacjentów znajduje się duży odsetek palaczy tytoniu⁽¹⁴⁾.

W ciężkiej astmie wskaźniki wentylacji mogą być znacząco obniżone bez poprawy po lekach rozszerzających oskrzela i wGKS. Upodobniają się one wtedy do wskaźników, jakie obserwuje się w ciężkiej POChP. Jeśli pacjent palił papierosy, to z dużym prawdopodobieństwem można rozpoznać współistnienie astmy i POChP. Jeśli natomiast pacjent nigdy nie palił papierosów i nie był narażony na bierne wzięwanie dymu tytoniowego, to małe wartości wskaźników wentylacji bez poprawy po β₂-agonistach i wGKS dowodzą przebudowy drzewa oskrzelowego. W takiej sytuacji nie należy rozpoznawać POChP, a tylko przeanalizować sposób leczenia i ponownie poddać chorego właściwej terapii przeciwastmatycznej, obejmującej wGKS i nawet systemowe GKS. U takich chorych badanie spirometryczne

Stopień	Objawy	Objawy nocne	Wskaźniki wentylacji
1. – sporadyczna	<ul style="list-style-type: none"> • napady ≤1 raz w tygodniu • napady krótkotrwałe o różnym nasileniu • między napadami czynność płuc prawidłowa i brak objawów klinicznych 	≤2 razy w miesiącu, krótkotrwałe	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ lub PEF ≥80% • zmienność PEF <20%
2. – lekka przewlekła	<ul style="list-style-type: none"> • objawy >1 raz w tygodniu, ale <1 raz dziennie • zaostrzenia mogą zaburzać aktywność 	>2 razy w miesiącu	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ lub PEF ≥80% • zmienność PEF 20-30%
3. – umiarkowana	<ul style="list-style-type: none"> • objawy i inhalacje β₂-mimetyku codzienne • zaostrzenia ≥2 razy w tygodniu mogą utrzymywać się przez kilka dni • zaostrzenia zaburzają aktywność 	>1 raz w tygodniu	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ lub PEF <60% • zmienność PEF >30%
4. – ciężka	<ul style="list-style-type: none"> • stale utrzymujące się objawy • częste zaostrzenia • aktywność fizyczna ograniczona 	częste	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ lub PEF <60% • zmienność PEF >30%

Tabela 1. Ocena ciężkości astmy – przed leczeniem

należy powtarzać. Jedno czy nawet wielokrotne badanie spirometryczne wskazujące na obniżone wskaźniki spirometryczne nie dowodzi, że zaburzenia wentylacji są utrwalone⁽⁴⁾. Jeżeli po leczeniu wGKS i systemowymi GKS wskaźniki wentylacji ulegną normalizacji, to rozpoznanie POChP zostaje wykluczone. Prawdopodobna wartość FEV₁ zawsze wyklucza POChP, ale nie przekreśla rozpoznania astmy. Dlatego ostateczną diagnozę można postawić po właściwym leczeniu i wielokrotnym wykonaniu badań spirometrycznych. Calverley⁽¹¹⁾ w swoich rozważaniach o użyteczności badań spirometrycznych podkreśla, że w procesie diagnostycznym ważne jest „myślenie lekarskie”.

Proces zapalny toczący się w oskrzelach chorych na astmę zawsze doprowadza do przebudowy drzewa oskrzelowego, co w różnym stopniu odpowiada za zmniejszenie wskaźników wentylacji. W badaniu kopenhaskim (Copenhagen City Heart Study) obserwowano przez 15 lat grupę 1095 chorych na astmę i stwierdzono, że średni roczny spadek FEV₁ wynosił u nich 38 ml/rok⁽¹⁵⁾. W ostatnio opublikowanych 23-letnich badaniach typu *follow-up* Kohansal i wsp.⁽¹⁶⁾ wykazali, że nawet u osób zdrowych niepalących roczny spadek FEV₁ wynosi odpowiednio 17,6 i 19,6 ml u kobiet i mężczyzn, a u stałych palaczy tytoniu 23,9 i 38,2 ml. Z badań Fletchera i Peto⁽¹⁷⁾ wykonanych ponad 30 lat temu wynika, że u osób zdrowych roczny spadek FEV₁ waha się od 18 do 30 ml. W naszych badaniach średni roczny spadek FEV₁ wynosił 23 ml, gdy TOO był dodatni, i 60 ml, gdy był ujemny⁽¹⁸⁾. Od wielu lat trwają badania nad wpływem leków przewlekłe stosowanych w astmie, głównie wGKS, na postępujący spadek FEV₁. W badaniach Lange i wsp.⁽¹⁹⁾ leczenie wGKS wiązało się z 25 ml średnim rocznym spadkiem FEV₁, podczas gdy u chorych nieleczonych wGKS wynosił on 51 ml. Również Sont i wsp.⁽²⁰⁾ wykazali, że roczne leczenie wGKS wpływało na zmniejszenie grubości warstwy. Należy więc sądzić, że średni roczny spadek FEV₁ u chorych na astmę leczonych wGKS jest podobny do tego u zdrowych palaczy papierosów, ale dwukrotnie większy, gdy nie otrzymują oni wGKS. Ostatnio Busse i wsp.⁽²¹⁾, analizując 5-letnie wyniki badania START, nie potwierdzili wcześniejszych obserwacji, że leczenie wGKS (budezonidem) wpływa na zahamowanie spadku FEV₁. W naszych badaniach analiza chorych na przewlekłą astmę leczonych średnio 18 lat różnymi glikokortykosteroidami, ale zawsze wziewnymi, dowiodła, że u części pacjentów nawet po tak długim trwaniu choroby nie dochodzi do obniżenia wskaźników wentylacji⁽²²⁾. Z drugiej strony u pacjentów z obniżonymi wskaźnikami spirometrycznymi i ujemnym TOO wykonanym przy użyciu 400 µg salbutamolu podanego przez komorę pojemnościową uzyskano poprawę tych wskaźników, gdy salbutamol podawano w dawce 2,5 mg drogą nebulizacji. Zatem badania nad zachowaniem się wskaźników wentylacji u chorych na astmę są ciągle niepełne,

szczególnie brakuje rzetelnych informacji, w jaki sposób leczenie przeciwastmatyczne wpływa na ich zachowanie. U osób młodych zgłaszających objawy astmatyczne bardzo często badanie spirometryczne wypada prawidłowo. W takiej sytuacji lekarze odstępują od wykonania TOO. Jednak u tych chorych test ten także powinien być przeprowadzany, ponieważ następuje tak znacząca poprawa wskaźników wentylacji, że spełnione są kryteria dodatniego TOO^(4,6,7).

Ostatecznie należy podkreślić, że chociaż TOO jest swoisty dla astmy, to jego czułość jest niewielka, ponieważ wypada ujemnie w astmie łagodnej, ciężkiej i astmie dobrze kontrolowanej⁽⁴⁾. Niemniej jednak zawsze należy dążyć do uzyskania pełnej wiedzy o wskaźnikach wentylacji u badanego chorego na astmę, wykonując TOO wielokrotnie, z różną formą podawania leków rozkurczowych oraz po leczeniu przeciwzapalnym wGKS.

DOBOWE WAHANIA OBTURACJI

Charakterystyczna dla astmy jest duża zmienność przebiegu klinicznego i dlatego wahaniom podlegają także wskaźniki spirometryczne. Często jednak do lekarza zgłasza się pacjent, u którego wskaźniki wentylacji są w normie, mimo dodatniego wywiadu astmatycznego. Wtedy najwłaściwszym postępowaniem diagnostycznym jest zbadanie nieswoistej nadreaktywności oskrzeli (NNO), chociaż nie zawsze badanie to rozstrzyga o rozpoznaniu, ponieważ NNO występuje w różnych chorobach układu oddechowego. W innym przypadku pierwsze badanie spirometryczne może ujawnić znaczącą obturację z ujemnym TOO. Wykonanie badania nadreaktywności oskrzeli jest wtedy ryzykowne, a nawet niemożliwe. Jednak lekarz musi postawić wstępną diagnozę i zlecić właściwe leczenie. W takiej sytuacji bardzo pomocne jest określenie dobowych wahań obturacji. Obecność tych wahań pozwala na wstępne rozpoznanie astmy. Badanie dobowych wahań obturacji wykonuje się przy użyciu uproszczonych spirometrów, które pozwalają na pomiar FEV₁ i FVC, albo peakflowmetru, który określa szczytowy przepływ wydechowy PEF (*peak expiratory flow*)⁽⁴⁾. PEF jest parametrem wskazującym na zwężenie dróg oddechowych. Istnieje pogląd, że wskaźnik ten pozwala kontrolować przebieg choroby i ocenić skuteczność leczenia. Dobowa zmienność FEV₁ lub PEF powyżej 20% wzmacnia rozpoznanie astmy^(4,5,8). Ponadto łącznie z wartościami wskaźników spirometrycznych oznaczonych przed włączeniem leczenia przeciwastmatycznego pozwala, wraz z oceną objawów klinicznych, na ustalenie stopnia ciężkości astmy^(5,8). Należy jednak podkreślić, że w astmie łagodnej PEF, a także FEV₁ nie ulegają dobowym zmianom, co nie wyklucza astmy, ale nakazuje lekarzowi wykonanie bardziej specjalistycznego badania, jakim jest oznaczenie NNO. Ponadto niektórzy badacze sądzą, że wnikliwa ocena objawów

klinicznych ma wyraźną przewagę nad pomiarami PEF i rzetelne prowadzenie kart samoobserwacji z punktową oceną objawów klinicznych jest czulsze niż codzienny pomiar PEF. W naszych badaniach stwierdziliśmy jednak, że u chorych na ciężką astmę istnieje korelacja między punktowym nasileniem objawów klinicznych astmy a zmiennością PEF⁽²³⁾.

MONITOROWANIE PRZEBIEGU ASTMY

Okresowe badanie wskaźników wentylacji jest bardzo ważne dla oceny postępu choroby i monitorowania leczenia. W raporcie GINA 2006 jako najważniejsze zadanie w leczeniu astmy wskazuje się osiągnięcie dobrej kontroli⁽⁸⁾. Określenie stopnia kontroli choroby tylko na podstawie objawów klinicznych, przy wykorzystaniu np. testu kontroli astmy (Asthma Control Test, ACT), jest niepełne⁽²⁴⁾. Aby ustalić, czy pacjent choruje na astmę kontrolowaną, konieczne jest wykonanie badań czynnościowych płuc (tabela 2 – stopnie kontroli astmy wg GINA 2006), ponieważ, co należy bardzo mocno podkreślić, odczuwanie przez chorego objawów choroby jest bardzo subiektywne. Wykazaliśmy, że pacjenci z długotrwałą chorobą i wartością FEV₁ około 60% wartości należnej mogą słabo odczuwać swoje dolegliwości, określone dobowym punktowym nasileniem objawów (*score*)⁽²³⁾. Ostatnio dowiedliśmy także, że ocena kontroli astmy przy użyciu testu kontroli astmy jest niedostateczna, ponieważ uzyskana wartość punktowa kontroli astmy nie koreluje z wskaźnikami spirometrycznymi, a także nadreaktywnością oskrzeli wyrażoną wartością progową metacholiny (PC₂₀M)⁽²⁵⁾.

Dla pełnej oceny klinicznego przebiegu astmy, w tym szczególnie oceny leczenia, konieczne jest okresowe wykonywanie badań czynnościowych. Najlepiej, aby były one przeprowadzane podczas każdej wizyty pacjenta i oceniane łącznie z testem kontroli astmy. Należy także zalecić choremu codzienny pomiar PEF, który pozwoli mu obiektywnie ocenić swoje dolegliwości, a lekarzowi umożliwi dokładną analizę czynności układu oddechowego na tle testu kontroli astmy.

NIESWOISTA NADREAKTYWNOŚĆ OSKRZELI

Badanie nieswoistej nadreaktywności oskrzeli (NNO) odgrywa w astmie ważną rolę ze względu na bardzo dużą czułość. Nadreaktywność oskrzeli to zwiększona ich odpowiedź na różnorodne bodźce immunologiczne i nieimmunologiczne⁽²⁶⁾. W astmie wynika ona z zapalenia dróg oddechowych, ich przebudowy, a także uwarunkowań genetycznych⁽²⁷⁾. Ponieważ NNO występuje u 100% chorych na astmę, jest traktowana jako fundamentalna cecha tej choroby. Nadreaktywność oskrzeli występuje także w innych chorobach, takich jak alergiczny nieżyt nosa sezonowy i przewlekły, POChP, atopowe zapalenie skóry. Spotyka się ją także w innych chorobach układu oddechowego (sarkoidoza, mukowiscydoza), ale symptomatologia tych schorzeń jest inna niż astmy, co w zasadzie wyklucza nieprawidłowe rozpoznanie⁽²⁷⁾.

Istotą badania NNO jest zadziałanie nieswoistym czynnikiem wywołującym szybki i wyraźny skurcz oskrzeli. Ze względu na prostotę i bezpieczeństwo najczęściej stosuje się prowokacje farmakologiczne z wdychaniem z nebulizatora roztworu metacholiny, rzadziej histaminy lub adenozynomonofosforanu (AMP). W zależności od zastosowanej metody badanie NNO polega na oddechaniu objętością oddechową i wzięwaniu co 5 minut dwukrotnie wzrastających stężeń użytego bodźca lub wdychaniu ściśle określonej objętości powietrza z wymierzoną dawką substancji prowokującej. Wynik próby ocenia się zmianą FEV₁ mierzoną 2 minuty po podaniu kolejnego stężenia i po każdym wdechu roztworu użytego bodźca. Spadek wskaźnika o co najmniej 20% w stosunku do wartości wyjściowej świadczy o obecności NNO, którą ilościowo przedstawia się jako stężenie (PC₂₀ – *provocative concentration*) lub skumulowaną dawkę (PD₂₀ – *provocative dose concentration*) czynnika prowokującego⁽²⁷⁾.

W astmie NNO jest zazwyczaj silnie wyrażona i osiąga w pomiarach PC₂₀M (wartości progowej metacholiny) wartość <1 mg/ml⁽²⁷⁾. W naszych badaniach w astmie

Stopnie kontroli astmy	Objawy w ciągu dnia	Ograniczenia aktywności życiowej	Objawy nocne	Konieczność przyjmowania leków doraźnych	PEF lub FEV ₁	Zaostrzenia
Kontrolowana (wszystkie kryteria spełnione)	nie występują (≤2 na tydzień)	nie występują	nie występują	nigdy (≤2 razy na tydzień)	prawidłowa	nie występują
Częściowo kontrolowana (≥1 kryterium spełnione)	>2 razy na tydzień	jakiegokolwiek ograniczenie	jakiegokolwiek objawy	>2 razy na tydzień	<80% wartości należnej lub najlepszej maksymalnej	≥1 na rok
Niekontrolowana	≥3 kryteria astmy częściowo kontrolowanej obecne w którymkolwiek tygodniu					1 raz w którymkolwiek tygodniu

Tabela 2. Kontrola astmy wg GINA/NIH

świeżo wykrytej średnia geometryczna (x_g) $PC_{20}M$ wynosiła 0,03 mg/ml, w astmie łagodnej przewlekłej 0,73 mg/ml, a w astmie umiarkowanej 1,17 mg/ml⁽²⁸⁾. Z kolei w astmie ciężkiej, ale dobrze kontrolowanej z ujemnym testem odwracalności obturacji (x_g) $PC_{20}M$ wynosiła 2,25 mg/ml⁽²⁹⁾. Ta zadziwiająco mała NNO pozwoliła na postawienie hipotezy, że wynikała ona w dużym stopniu z usztywnienia ścian oskrzeli w następstwie ich przebudowy, a nie odpowiedzi nadreaktywnych mięśni gładkich oskrzeli.

W diagnozowaniu astmy oznaczenie NNO jest konieczne wtedy, gdy pacjent zgłasza typowe objawy kliniczne tej choroby, a wskaźniki spirometryczne są w normie z ujemnym TOO. Badanie nadreaktywności oskrzeli charakteryzuje się dużą użytecznością w rozpoznaniu astmy zawodowej. Jest także bardzo wskazane, gdy u chorego podejmuje się swoistą immunoterapię. Dodatni dooskrzelowy test ze swoistym alergenem rozwiewa wszystkie wątpliwości dotyczące rodzaju uczulającego alergenu⁽²⁷⁾.

Test NNO jest zdecydowanie czulszy niż oznaczenie wskaźników wentylacji. Wykazaliśmy, że NNO osiąga dużą wartość w astmie sezonowej, podczas gdy wskaźniki wentylacji są prawidłowe⁽³⁰⁾. Ulega także wyraźnym zmianom, gdy pacjent poddawany jest podprogowej prowokacji alergenem, tzn. takiej, która nie wywołuje zmian we wskaźnikach spirometrycznych, co może mieć miejsce w naturalnym środowisku, w którym pacjent przebywa⁽³¹⁾.

Pomiar NNO może być także przydatny w monitorowaniu leczenia astmy. Sont i wsp.⁽²⁰⁾ wykazali, że leczenie wGKS przebiegające pod kontrolą NNO daje lepsze wyniki niż tylko ocena wskaźników klinicznych. Należy jednak podkreślić, że chociaż badanie NNO odgrywa istotną rolę w diagnostyce astmy, to jednak w monitorowaniu jej przebiegu jest trudne do wykonania, ponieważ jest to badanie inwazyjne, znaczenie obciążające pacjenta.

PODSUMOWANIE

Badania spirometryczne odgrywają dużą rolę w rozpoznaniu astmy, ocenie stopnia ciężkości i kontroli choroby. Najważniejsze wskaźniki to FVC, FEV₁ i FEV₁%FVC. W diagnostyce ważne miejsce zajmuje również test odwracalności obturacji, który jest swoisty dla tej choroby, ale mało czuły. Diagnostykę astmy, zwłaszcza łagodnej, należy poszerzyć o pomiar nieswoistej nadreaktywności oskrzeli. Leczenie astmy według wielkości tego wskaźnika pozwala na uzyskanie lepszych wyników terapeutycznych.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Bousquet J., Jeffrey P.K., Busse W.W. i wsp.: Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodelling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1720-1745.
2. Holgate S.T., Lackie P.M., Howarth P. H. i wsp.: Activation of the epithelial mesenchymal trophic unit in the pathogenesis of asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2001; 124: 253-258.
3. Tulic K.M., Christodoulou P., Hamid Q.: Small airway inflammation in asthma. *Respir. Res.* 2001; 2: 333-339.
4. Grzelewska-Rzymowska I., Kroczyńska-Bednarek J., Kaczanowska E.: Testy czynności płuc i nadreaktywność oskrzeli w astmie. *Pediatr. Med. Rodz.* 2005; 1: 6-14.
5. Global Initiative for Asthma (GINA): Global strategy for asthma management and prevention. Dostęp online www.ginaasthma.org, aktualizacja 2002.
6. Pellegrini R., Viegi G., Brusasco V. i wsp.: Interpretative strategies for lung function test. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 948-968.
7. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. i wsp.: Standardization of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 319-338.
8. Raport GINA 2006. *Medycyna Praktyczna*. Wydanie Specjalne 1/2007. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy. Aktualizacja 2006.
9. Tymińska K., Kwiatkowska S., Zięba M. i wsp.: Ocena związków między klinicznym przebiegiem ciężkiej astmy oskrzelowej a wskaźnikiem wentylacji. *Pol. Merk. Lek.* 2000; 9: 653-655.
10. Grazzini M., Scano G., Folio K. i wsp.: Relevance of dyspnoea and respiratory function measurements in monitoring of asthma: a factor analysis. *Respir. Med.* 2001; 95: 246-250.
11. Calverley P.M.: The clinical usefulness of spirometric information. *Breathe* 2009; 5: 215-220.
12. Peat J.K., Woolcock A.J., Cullen K.: Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur. J. Respir. Dis.* 1987; 70: 171-179.
13. Dolan C.M., Fraher K.E., Bleecker E.R. i wsp.: Design and baseline characteristics of the Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimen (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2004; 92: 32-39.
14. Chanez P., Wenzel S.E., Anderson G.P. i wsp.: Severe asthma in adults: what are the important questions? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 1337-1348.
15. Lange P., Parner J., Vestbo J. i wsp.: A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *Copenhagen City Heart Study 1976-1994*. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1194-1200.
16. Kohansal R., Martinez-Cambor P., Agustí A. i wsp.: The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 3-10.
17. Fletcher C., Peto R.: The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645-1648.
18. Zagdańska R., Grzelewska-Rzymowska I.: FEV₁ po trzech latach obserwacji u chorych na ciężką astmę i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2005; 73: 142-147.

19. Lange P, Scharling H, Ulrik C.S., Vestbo J.: Inhaled corticosteroids and decline of lung function in community residents with asthma. *Thorax* 2006; 61: 100-104.
20. Sont J.K., Willems L.N., Bel E.H. i wsp.: AMPUL Study Group: Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care* 1999; 159: 1043-1051.
21. Busse W.W., Pedersen S., Pauwels R.A. i wsp.: The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 1167-1174.
22. Kroczyńska-Bednarek J., Kwiatkowska S., Zagdańska R. i wsp.: Ocena skuteczności i tolerancji salbutamolu w nebulizacji u chorych na stabilną ciężką astmę oskrzelową. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2001; 69: 84-92.
23. Grzelewska-Rzymowska I., Kwiatkowska S., Zięba M. i wsp.: Zależność między klinicznym przebiegiem astmy oskrzelowej, zmiennością szczytowego przepływu wydechowego i nadreaktywnością oskrzeli. *Lek. Wojsk.* 2001; 77: 8-11.
24. Natan R.A., Sorkness C.A., Kosiński M. i wsp.: Development of Asthma Control Test: a survey for assessing asthma control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 59-65.
25. Mikołajczyk J., Grzelewska-Rzymowska I., Kroczyńska-Bednarek J.: Ocena kontroli astmy u chorych leczonych przez alergologa. *Pediatr. Med. Rodz.* 2008; 4: 48-54.
26. Boushey H.A., Holtzman M.J., Sheller J.R. i wsp.: Bronchial hyperreactivity. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 121: 389-414.
27. Grzelewska-Rzymowska I., Kroczyńska-Bednarek J.: Nadreaktywność oskrzeli i nieswoiste testy prowokacji dooskrzelowej w diagnostyce astmy. *Terapia* 2004; 11: 16-22.
28. Górska-Ciebiada M., Ciebiada M., Górska M. i wsp.: Intercellular adhesion molecule 1 and tumor necrosis factor & in asthma and persistent allergic rhinitis: relationship with disease severity. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97: 66-72.
29. Tymińska K., Grzelewska-Rzymowska I., Gondorowicz K. i wsp.: The relationship between clinical symptoms of asthma and ventialatory parameters. *Curr. Pneumonol.* 1998; 2: 33-38.
30. Pietrkowicz M., Kroczyńska-Bednarek J., Grzelewska-Rzymowska I.: Zależności między stężeniem czynnika martwicy nowotworu alfa w surowicy a przebiegiem klinicznym, wentylacją i nieswoistą nadreaktywnością oskrzeli u chorych na izolowany sezonowy nieżyt nosa i sezonową astmę. *Pol. Merk. Lek.* 2005; 18: 530-535.
31. Grzelewska-Rzymowska I., Kroczyńska-Bednarek J., Grabski W i wsp.: Wzrost nieswoistej nadreaktywności oskrzeli po wielokrotnej prowokacji podprogową dawką alergenu u chorych na atopową astmę oskrzelową. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1997; 65: 1-2, 45-52.