

## PRACE ORYGINALNE I POGLĄDOWE ORIGINAL CONTRIBUTIONS

Jadwiga Kroczyńska-Bednarek, Paweł Górski,  
Iwona Grzelewska-Rzymowska

Received: 12.05.2010

Accepted: 27.05.2010

Published: 30.09.2010

### Nieswoista nadreaktywność oskrzeli w diagnostyce astmy dziecięcej

Nonspecific bronchial hyperresponsiveness in diagnosis of childhood  
asthma

Klinika Pneumonologii i Alergologii KPia Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Paweł Górski  
Adres do korespondencji: Jadwiga Kroczyńska-Bednarek, Klinika Pneumonologii i Alergologii UM w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22,  
90-153 Łódź, tel.: 42 678 75 05, faks: 42 678 21 29, e-mail: jagoda.bednarek@poczta.fm

Praca finansowana ze środków własnych

#### Streszczenie

Nadreaktywność oskrzeli (NO), która odzwierciedla skłonność dróg oddechowych do nadmiernego skurczu w odpowiedzi na różne nieswoiste i swoiste czynniki prowokacyjne, jest ściśle związana z astmą dziecięcą. Występuje u wszystkich dzieci, u których stwierdza się świszczący oddech. Chociaż NO jest przede wszystkim zasadniczą cechą astmy, znaczna część chorych również z innymi alergicznymi i niealergicznymi chorobami układu oddechowego wykazuje zwiększoną odpowiedź oskrzeli na histaminę, metacholinę lub bodźce fizyczne, takie jak wysiłek. Jest ona obecna również u młodych dorosłych osób z całkowitą remisją objawów, którzy „wyrośli” z astmy dziecięcej. Wiadomo, że NO odgrywa zasadniczą rolę w patogenezie astmy i może być wykorzystywana do potwierdzenia rozpoznania choroby, które przy nieobecności NO jest trudne do ustalenia. Nieswoista NO wiąże się z ciężkością i wynikiem przebiegu astmy, a tym samym uznawana jest za końcowy cel działań leczniczych. Wykazano, że bezobjawowa NO stanowi również czynnik ryzyka rozwoju astmy. Pomiar NO, zwłaszcza na bodźce bezpośrednie, jest powszechnie dostępny, dobrze wystandaryzowany i łatwy do wykonania. O ile czułość tych badań w rozpoznawaniu klinicznie istotnej astmy jest bardzo wysoka, o tyle cechuje je mała swoistość. NO oceniana dla czynników działających pośrednio poprzez pobudzenie uwalniania zapalnych mediatorów lub zakończeń nerwowych jest bardziej charakterystyczna dla astmy i ma większe właściwości różnicujące. W pracy przedstawiono przegląd aktualnej wiedzy na temat występowania nieswoistej NO u dzieci i jej przydatności w rozpoznawaniu i monitorowaniu leczenia astmy. Zawiera odpowiedzi na pytania: 1) Dlaczego NO jest czasem bezobjawowa? 2) Kiedy i jak najlepiej mierzyć NO u dzieci?

**Słowa kluczowe:** astma dziecięca, nieswoista nadreaktywność oskrzeli, bezobjawowa nadreaktywność oskrzeli, test prowokacji odoskrzelowej, kontrola astmy

#### Summary

Bronchial hyperresponsiveness (BHR) that reflects a tendency for airway to over-narrow in response to various nonspecific and specific provocative stimuli, is closely associated with childhood asthma. It occurs in all children with current wheezing. Although BHR first of all is a cardinal feature in asthma a significant proportion of individuals with other allergic and nonallergic respiratory disease also show an increased airway response to histamine, methacholine or to physical agents such as exercise. It is present even in young adults with “outgrown” childhood asthma and total symptoms remission. BHR is known to play a fundamental role in the pathogenesis of asthma, and may be used in confirming the diagnosis of disease which is difficult to establish in its absence. Nonspecific BHR is related to the severity and outcome of

asthma, and thus is being recognized as a clinical endpoint for therapeutic intervention. Asymptomatic BHR is shown to be also a risk factor in the development of asthma. BHR measurement, especially to direct stimuli is widely available, well-standardized and easy to perform. The sensitivity of these tests in the diagnosis of clinically significant asthma is excellent, but they are characterized by low specificity. When assessed for agents that act indirectly by stimulating the release of inflammatory mediators or by neural pathways BHR is more specific for asthma and has bigger discriminative properties. The paper presents an overview on current knowledge of the nonspecific BHR prevalence in children and its usefulness to diagnose and monitor of treatment in childhood asthma. It include the answers on questions: 1) Why BHR is sometimes asymptomatic? 2) When and how best to measure BHR in children?

**Key words:** childhood asthma, nonspecific bronchial hyperresponsiveness, asymptomatic bronchial hyperresponsiveness, bronchial challenge test, asthma control

### CZY NADREAKTYWNOŚĆ OSKRZELI JEST CZĘSTA W POPULACJI DZIECIĘCEJ?

**N**adreaktywność oskrzeli (NO), charakterystyczna cecha astmy, w której oskrzela odpowiadają zbyt mocno i łatwo na czynniki kurczące, należy do najczęstszych nieprawidłowości układu oddechowego. Tę nadmierną skłonność do zwężania się oskrzeli według definicji Busheya i wsp.<sup>(1)</sup> można obserwować po zadziaaniu bodźcami immunologicznymi (nadreaktywność swoista) lub nieimmunologicznymi (nadreaktywność nieswoista). Nieswoista NO łączy się ze zmienną obturacją oskrzeli w odpowiedzi na stymulację czynnikami fizycznymi, chemicznymi czy farmakologicznymi i zwiększonymi dobowymi wahaniami przepływu wydechowego.

W populacji ogólnej zależnie od zastosowanego kryterium rozpoznania częstość NO waha się od 4 do 35%<sup>(2)</sup>. Paoletti i wsp.<sup>(3)</sup>, przyjmując w teście prowokacji metacholiną 10%, 15% i 20% obniżenie wskaźnika natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (*forced expiratory volume in the 1<sup>st</sup> second*, FEV<sub>1</sub>) za wartości diagnostyczne, stwierdzili NO odpowiednio u nawet 55%, 39% i 26% losowo dobranych osób w wieku 8-73 lat. Według Trigga i wsp.<sup>(4)</sup> cecha ta dotyczy nie więcej niż 23% populacji, jeśli za wartość graniczną świadczącą o obecności NO uznaje się stężenia histaminy nieprzekraczające 2 mg/ml. Burney i wsp.<sup>(5)</sup> w stosunkowo wąskiej wiekowej grupie 18-64-letnich mieszkańców południowych regionów Wielkiej Brytanii NO obserwowali zaledwie u 14% losowo dobranych takich osób. Stwierdzili też, że w populacji ogólnej nieswoista NO kojarzy się z dodatnią odpowiedzią skórną na pospolite alergeny wziewne, paleniem tytoniu i częściej dotyczy osób zgłaszających objawy astmy czy nieżyty nosa w ciągu poprzedzającego miesiąca.

Ocenia się, że zbliżona – od 8% do 33% – jest też częstość występowania NO w populacji samych dzieci<sup>(2)</sup>. U 6-11-latków zamieszkujących różne regiony Australii i Nowej Zelandii stwierdzono ją u 15-20% badanych<sup>(6)</sup>. Nieco wyższe wartości podają Peat i wsp.<sup>(7)</sup>, według

których NO dotyczy nawet 27% dzieci w wieku szkolnym. Backer i wsp.<sup>(8)</sup> w takiej samej grupie wiekowej oszacowali jej częstość tylko na 16%. Z kolei z badań Cockcrofta i wsp.<sup>(9)</sup> wynika, że obecność NO można wykazać nawet u ponad 60% studiującej młodzieży.

Ponieważ NO jest przede wszystkim cechą chorób obturacyjnych, w badanych populacjach dzieci kojarzyła się głównie z obecnością astmy, dla której jest najbardziej charakterystyczna. Według Cockcrofta i wsp.<sup>(10)</sup> cecha ta występuje u wszystkich z czynną postacią choroby i blisko 40% tych, którzy doświadczyli jej objawów w ciągu ostatniego roku, ale nie w ostatnim tygodniu. Stwierdza się ją nawet w astmie łagodnej i sporadycznej, a także u chorych tylko z objawami sezonowymi, spośród których większość ma NO nawet po zakończeniu okresu pylenia<sup>(11)</sup>. Jej obecność wykazywano także u dzieci z całkowitą remisją astmy<sup>(12,13)</sup>. W badaniach Toorna i wsp.<sup>(13)</sup> ponad połowa badanych bez objawów czynnej choroby od co najmniej roku miała wysoką nadreaktywność na metacholinę, niższą niż u osób z czynną astmą, ale znamienne przewyższającą wartości obserwowane u zdrowych. Chociaż NO jest przede wszystkim związana z astmą, często stwierdza się ją także u dzieci tylko z atopowym zapaleniem skóry lub alergicznym nieżytem nosa<sup>(14)</sup>. Obecność NO wykazuje też ponad połowa chorych z izolowaną alergią pokarmową<sup>(15)</sup>. Stosunkowo rzadko wykrywa się ją w mukowiscydozie, sarkoidozie, alergicznym zapaleniu płuc, rzyków płucnych czy u dzieci z rozstrzeniami oskrzeli. NO nie jest wartością stałą, jak początkowo sądzono, lecz procesem dynamicznie zmieniającym się w czasie. Z badań Rijckena i wsp.<sup>(16)</sup> wynika, że aż u 48% populacji obserwuje się zmiany progu nieswoistej NO o 2 lub więcej stężeń czynnika prowokacyjnego już w ciągu 3 lat. Cecha ta zmniejsza się z wiekiem – począwszy od dzieciństwa, przez okres dojrzewania, do życia dorosłego. U zdrowych może pojawiać się tylko w przebiegu infekcji wirusowych lub po ekspozycji na dym tytoniowy, ozon czy dwutlenek azotu. U chorych na astmę te same czynniki lub alergeny środowiskowe powodują przemijającą, niekiedy bardzo duży wzrost NO. W astmie całorocznej obserwowano go już po

jednorazowym podaniu alergenu<sup>(17)</sup>. Rozwijająca się w tych warunkach NO ustępuje zwykle w ciągu kilku do kilkunastu dni po prowokacji, podczas gdy poinfekcyjna utrzymuje się zwykle od 4 do 8 tygodni. Ponieważ ta zmienność NO zależy głównie od czynników zewnętrznych, u osób niepodlegających ich wpływowi nawet po wielu tygodniach NO wykazuje dużą powtarzalność. Zwiększona ekspozycja na czynniki środowiskowe nadreaktywność zmniejsza się spontanicznie albo pod wpływem leczenia, bo, jak wykazali Platts-Mills i wsp.<sup>(18)</sup>, u dzieci chorych na astmę z uczuleniem na roztocza kurzu domowego unikanie narażenia na alergeny nawet po redukcji dawek leków przeciwzapalnych znamienne obniża NO. Ale chociaż NO u niektórych dzieci w okresie dorastania może ulegać normalizacji, to u większości utrzymuje się nawet po przerwaniu narażenia na czynniki wywołujące i pomimo przewlekłego leczenia.

### DLACZEGO NO MOŻE BYĆ CZASEM BEZOBJAWOWA?

Będąc głównie cechą czynnej astmy, nieswoista NO występuje też u znacznej części osób bez wywiadu choroby układu oddechowego. W całej populacji żadnych objawów nie ma 20 do 60%, najczęściej nieco więcej niż 30% osób z mierzalną NO<sup>(2)</sup>. U dzieci taka bezobjawowa NO pojawia się z podobną częstością co u dorosłych. Jej znaczenie nie jest do końca jasne, ale przynajmniej u niektórych nie jest ona przypadkowa, lecz oznacza wysokie ryzyko rozwoju astmy w niedalekiej przyszłości<sup>(19)</sup>. Zdaniem Bouleta bezobjawowa NO pozwala rozpoznawać osoby szczególnie zagrożone rozwojem choroby w populacji, które mogą odnieść korzyść z działań prewencyjnych<sup>(20)</sup>. Według Turnera i wsp.<sup>(21)</sup>, u małych dzieci taka NO odgrywa równoważną z atopią czy zaburzeniami czynnościowymi rolę w rozwoju przetrwałego wheezingu i astmy w późniejszym życiu. Autorzy wykazali, że NO dla histaminy oznaczona w pierwszym miesiącu życia była znamienne związane z rozpoznaniem astmy do 11. roku życia, podczas gdy obniżona czynność płuc u niemowląt przy prawidłowej reaktywności oskrzeli korelowała tylko z występowaniem przemijającego wheezingu. U dzieci, tak jak u dorosłych, NO może wyprzedzać pierwszy napad duszności astmatycznej<sup>(22)</sup>. Z badania o akronimie SAPALDIA wynika, że w grupie klinicznie zdrowych osób odpowiadających skurczem oskrzeli w teście prowokacji astma pojawia się dwukrotnie częściej niż u tych bez NO<sup>(23)</sup>. Im większa reaktywność oskrzeli, tym łatwiej i szybciej dochodzi do rozwoju choroby. Dlatego bezobjawowa jest głównie łagodna nadreaktywność, chociaż niektórzy chorzy nie mają duszności nawet wtedy, gdy jest ona duża. W obserwacjach Zhonga i wsp.<sup>(22)</sup> pełnoobjawowa astma rozwinęła się u 20% bezobjawowych studentów z NO w ciągu 2 lat

jej trwania. W badaniu EGEA (Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma) astmę rozpoznano u 14% dzieci i 8,3% dorosłych z nieswoistą NO, ale bez objawów choroby od co najmniej roku, a zależność między NO i astmą pozostawała znamieną nawet po uwzględnieniu wieku, płci, wyniku testów skórnych i rodzinnych obciążeń chorobą<sup>(24)</sup>. Również według innych doniesień po kilku latach choroba rozwijała się najczęściej u około 13-14% dzieci z niemą nadreaktywnością, podczas gdy większość z nich nadal była bezobjawowa<sup>(19,25)</sup>. U Davé i wsp.<sup>(25)</sup> nawet po 17 latach utrzymywania się NO ponad 60% badanych pozostało bez objawów, chociaż u wszystkich stwierdzono atopię. Również Gooijer i wsp.<sup>(26)</sup>, obserwując grupę 8-11-latków przez 27 lat, nie stwierdzili, żeby łagodna NO w dzieciństwie przyczyniała się do rozwoju objawów astmy w przyszłości. Podobnie van den Nieuwenhof i wsp.<sup>(27)</sup> wykazali, że NO w okresie młodzieńczym nie ma znaczenia w powstaniu astmy u dorosłych. Stwierdzony przez nich po 14 latach obserwacji brak korelacji w badanej grupie pomiędzy NO a rozwojem astmy stanowi przekonujący dowód, że NO jest raczej następstwem choroby niż zjawiskiem doprowadzającym do jej powstania. Odmienne niż Boulet autorzy twierdzą, że przesiewowe badania NO celem wykrycia dzieci potencjalnie zagrożonych astmą w okresie dorosłości nie mają żadnego uzasadnienia. Jeżeli jednak NO współlistnie z innymi istotnymi dla rozwoju choroby czynnikami, to także ich zdaniem do powstania pełnoobjawowej astmy może dojść już w ciągu miesięcy/lat<sup>(27)</sup>. Według porównawczej analizy Laprise i Bouleta<sup>(19)</sup> grupę osób z bezobjawową NO rzeczywiście zagrożonych chorobą w przyszłości wyróżniają zwiększona odpowiedź oskrzeli na wziewanie  $\beta_2$ -mimetyków, zauważalna zmienność wskaźników wentylacji, a przede wszystkim obecność atopii, którą obok rodzinnego obciążenia astmą uważa się za najistotniejszy czynnik ewolucji bezobjawowej NO. Znaczenie mają też przebyte wcześniej ostre zakażenia dróg oddechowych i wywołane przez nie zmiany w błonie podśluzowej oskrzeli, które zwiększają wrażliwość dróg oddechowych na oddziaływania czynników środowiska. Osoby te nawet w bezobjawowym okresie mają zwiększone subiektywne odczucie pogorszenia wentylacji podczas prowokacji metacholiną<sup>(21)</sup>, chociaż, jak wynika z obserwacji Branda i wsp.<sup>(28)</sup>, rzadziej zgłaszają nasilenie duszności niż chorzy z objawową NO lub raczej nie potrafią prawidłowo rozpoznać objawów pomimo odczucia pogorszenia przepływów.

O znaczeniu NO w powstawaniu astmy najdobitniej świadczą obserwacje dzieci z remisją choroby w okresie dorastania. Po ustąpieniu objawów 7-63% z nich ma zwiększoną reaktywność oskrzeli, a tylko u 13% chorych z wywiadem astmy w dzieciństwie nie stwierdza się NO<sup>(12)</sup>. Stąd według Obase i wsp.<sup>(29)</sup> dzieci, które „wyrósły” z astmy, z powodu przetrwałego zapalenia

i NO nadal wymagają obserwacji przez co najmniej kolejnych 10 lat. Charakteryzuje je bowiem podobna jak w astmie eozynofilia, a w płwocinie mają znacznie podwyższone stężenia prozapalnych cytokin, tj. GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), ECP (*eosinophil cationic protein*), TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$* )<sup>(12)</sup>. Większość z nich nadal wykazuje łagodniejszą niż w okresie objawowym NO, która koreluje z odsetkiem eozynofili i stężeniem TNF- $\alpha$  w indukowanej płwocinie. Z drugiej strony według Muñoz-López ryzyko nawrotu astmy u chorych z remisją objawów uzyskaną leczeniem w dzieciństwie nie zależy od stopnia nasilenia takiej przetrwałej NO<sup>(30)</sup>.

### JAK NAJLEPIEJ MIERZYĆ NO U DZIECI?

Dostępne techniki pozwalają mierzyć NO u dzieci prawie w każdym wieku, nawet we wczesnym okresie niemowlęcym. U młodszych wykorzystuje się najprostsze metody pozwalające stwierdzić wywołany podawaniem substancji prowokacyjnej skurcz oskrzeli, takie jak osłuchiwanie stetoskopem z równoczesną oceną częstości oddechów i pomiarem przezskórnej saturacji przy użyciu pulsoksymetru<sup>(31)</sup>. U starszych procedury są takie same jak u dorosłych i opierają się na pomiarze wskaźników wentylacji.

Wybór czynnika prowokacyjnego jest duży, istnieje możliwość zastosowania zarówno bodźców farmakologicznych, jak i fizycznych, w tym izokapniczej hiperwentylacji zimnym powietrzem, czy hipo- i hiperosmotycznych roztworów. U dzieci, podobnie jak u dorosłych, nieswoista NO jest arbitralnie definiowana jako co najmniej 20% spadek wyjściowej wartości najczęściej FEV<sub>1</sub>, rzadziej 40% obniżenie maksymalnego przepływu wydechowego (*maximal expiratory flow*, MEF) mierzonego w końcowej fazie wydechu. Ilościowo określa się ją stężeniem lub dawką użytego czynnika, najczęściej metacholiny lub histaminy, wywołującego takie zmiany wskaźnika FEV<sub>1</sub> (*provocative concentration* – PC<sub>20</sub> lub *provocative dose* – PD<sub>20</sub>). Czynniki prowokujące podaje się metodą ciągłą 2-minutowego spokojnego oddychania lub dozymetryczną 5 oddechów. Kryteria ujemnego testu metacholinowego według Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej (American Thoracic Society, ATS) definiowane są na poziomie stężeń przekraczających 8-25 mg/ml, a wartość PC<sub>20</sub> najlepiej odróżniająca chorych na astmę od pozostałych badanych z NO mieści się w zakresie 8-16 mg/ml<sup>(32)</sup>. Większość protokołów uznaje 8 mg/ml za wartość progową histaminy lub metacholiny potwierdzającą obecność NO, ale głównie w starszych populacjach, bo, jak wykazały badania niemieckie przeprowadzone u 7-letnich dzieci, wartość odcięcia właściwa dla NO jest dużo niższa niż ta zalecana u dorosłych czy w całej populacji i wynosi mniej niż 1 mg/ml<sup>(33)</sup>. Zdecydowana większość, bo aż 62% dzie-

ci z wheezingiem według obserwacji Niggemanna i wsp.<sup>(33)</sup> miała PC<sub>20</sub> ≤ 1 mg/ml, a próg histaminowy u tych z czynną astmą był statystycznie niższy niż u bezobjawowych siedmiolatek, spośród których tylko 18% doznało skurczu oskrzeli przy stężeniu 1 mg/ml. Autorzy wykazali, że dopiero niskie wartości nadreaktywności wynoszące 0,60 mg/ml dla dzieci z grupy ryzyka atopii i 0,75 mg/ml dla pozostałych, z wysoką swoistością i czułością pozwalają odróżnić osoby z byłym i aktualnym wheezingiem. Dlatego tylko wartości PC<sub>20</sub> ≤ 1 mg/ml pozwalają definiować NO we wszystkich populacjach, w tym u kilkuletnich dzieci.

Niektóre bodźce prowokacyjne, tj. metacholina i inne analogi cholinergiczne, histamina oraz metabolity kwasu arachidonowego, działają przez receptory mięśni gładkich dróg oddechowych, wywołując skurcz oskrzeli bezpośrednio. Odmienne działanie i inne potencjalne znaczenie kliniczne mają czynniki pośrednie, które taką samą reakcję mięśniówki oskrzeli wywołują przez jeden lub więcej mechanizmów obejmujących miejscowe lub ośrodkowe odruchy neuronalne czy aktywację komórek zapalnych. Należą do nich wszystkie bodźce fizyczne (wysilek, zimne powietrze, hiperwentylacja, aerozole nieizotoniczne, mannitol itp.) oraz liczne chemiczne, tj. adenozyno-5'-monofosforan (AMP), propranolol, bradykinina, tachykininy. Wszystkie typy prowokacji różnicują dzieci z chorobami układu oddechowego i zdrowe w zakresie czułości i swoistości testu, ale tylko pośrednie metody pozwalają odróżnić astmę od innych chorób z NO<sup>(34)</sup>. Zgodnie z hipotezą Pauwelsa<sup>(34)</sup> nadreaktywność mierzona pośrednio bardziej niż bezpośrednio związana jest z ciężkością astmy, jej objawami i zapaleniem dróg oddechowych. Wykazano, że nawet w okresie remisji wartości PC<sub>20</sub> dla AMP, silniej niż dla metacholiny, korelują z dobową zmiennością szczytowego przepływu wydechowego (*peak expiratory flow*, PEF) i podwyższonym stężeniem wydychanego tlenu azotu<sup>(13)</sup>, a według obserwacji van den Berge i wsp.<sup>(35)</sup> także z eozynofilią w płwocinie chorych na astmę. Unikanie narażenia na alergen i stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów, a więc działania przeciwzapalne również wpływają głównie na pośrednią NO. Uważa się nawet, że NO na AMP jest przede wszystkim zależna od zapalenia dróg oddechowych, a NO na bodźce bezpośrednie, takie jak zmiany FEV<sub>1</sub>, wynika głównie z nieodwracalnego ich uszkodzenia wywołanego przebudową dróg oddechowych (ang. *remodeling*) i w mniejszym stopniu związana jest z samym zapaleniem<sup>(13,19,34)</sup>. Założeń tym przeczą obserwacje Hofstra i wsp.<sup>(36)</sup>, według których wziewny flutykazon rzeczywiście szybciej obniżał nadreaktywność na wysilek niż metacholinę u dzieci z astmą, ale w kolejnych tygodniach leczenia powodował już tylko poprawę odpowiedzi na metacholinę, bez istotnej zmiany pośredniej nadreaktywności. Wartość pośrednich metod badania NO u dzieci nie jest jednakowa. I tak, prowokacja AMP przewyższa próby

z użyciem bodźców fizycznych, bo najlepiej koreluje z zapaleniem, co wynika z jej mechanizmu działania związanego nie tyle ze stymulacją aferentnych zakończeń nerwowych, co ze stopniem „uwrażliwienia” komórek tucznych. Wykazano, że podanie AMP do oskrzeli segmentowych wywołuje wyraźne zmniejszenie średnicy dróg oddechowych z równoległym wzrostem stężenia w płucach oskrzelowo-pęcherzykowych cytokin świadczących o degranulacji mastocytów (tj. prostaglandyna D<sub>2</sub> – PGD<sub>2</sub>, histamina i tryptaza). Z drugiej strony wartość badania z AMP w astmie obniża fakt, że nadreaktywność ta nie występuje u wszystkich, lecz głównie u dzieci atopowych<sup>(37)</sup>. Dlatego metodą rekomendowaną do oceny NO w Międzynarodowym Badaniu Astmy i Alergii w Dzieciństwie (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC) jest jednak test prowokacji roztworem hipertonicznym. Jego użyteczność w wykrywaniu astmy u dzieci potwierdzono w badaniach epidemiologicznych. Wykazano, że wielkość NO mierzonej z użyciem tego bodźca, wyrażona wskaźnikiem odpowiedź/dawka (spadek FEV<sub>1</sub>/całkowita podana dawka soli), dobrze charakteryzuje ciężkość objawów astmy u 11-13-letnich dzieci<sup>(38)</sup>. Metoda ta z ponad 80% czułością i 60% swoistością pozwala wykryć czynną astmę atopową. Odpowiedź na pytanie: jak najlepiej mierzyć reaktywność oskrzeli? nie jest jednoznaczna, bo wybór metody badania powinien zależeć od przyczyny, dla której je wykonujemy. NO na bodźce bezpośrednie jest niezwykle czułym testem i dlatego służy głównie wykluczeniu astmy. Z kolei odpowiedź oskrzeli na czynniki pośrednie jako bardziej swoista powinna być wykorzystywana przede wszystkim do potwierdzenia jej rozpoznania. Mała czułość tych metod powoduje, że są one niewrażliwe dla łagodnej w objawach, ale klinicznie istotnej NO i mogą słabo wyróżniać osoby z bezobjawową NO. Próby pośrednie, zwłaszcza z AMP, lepiej pozwalają też wnioskować o zmianach zapalnych u chorych i dlatego powinny być stosowane w monitorowaniu leczenia astmy.

### KIEDY MIERZYĆ NO U DZIECI?

Stwierdzenie NO ułatwia rozpoznanie astmy. Bez badania NO rozpoznanie choroby jest trudniejsze i bardziej niepewne. Pratter i wsp.<sup>(39)</sup> podkreślają, że opieranie się tylko na wywiadzie i badaniu przedmiotowym oznacza wysokie, wynoszące 46% ryzyko błędnego rozpoznania astmy. NO nie należy mierzyć jednak u wszystkich dzieci diagnozowanych w kierunku astmy. U chorych z dużym jej prawdopodobieństwem w ocenie klinicznej i charakterystycznymi objawami nawet bez poprawy wskaźników wentylacyjnych po leku rozkurczowym badanie nie jest uzasadnione. Jest ono natomiast jedną z najważniejszych metod rozpoznawania nietypowo przebiegającej choroby, na przykład

pod postacią izolowanego kaszlu, który przy obecności NO zwykle uznawany jest już za astmę. Ułatwia też różnicowanie astmy z zaburzeniami przebiegającymi z charakterystycznymi dla niej, często bardzo ciężkimi napadami duszności wydechowej, takimi jak psychogenne zaburzenia czynności krtani czy wiotkość tchawicy. Test należy wykonać zarówno przy podejrzeniu astmy u chorych z prawidłową spirometrią, jak i u tych z obturacją, gdy nie ma dowodów na jej zmienność. W takich wątpliwych przypadkach nadreaktywność może być badaniem rozstrzygającym, ale z powodu małej swoistości w astmie ma większą wartość w wykluczeniu niż potwierdzeniu choroby. Oznacza to, że ujemny wynik u dziecka, które nie przyjmuje glikokortykosteroidów wziewnych, nawet przy klinicznym obrazie choroby pozwala z całą pewnością wykluczyć czynną astmę. Z kolei dodatni wynik testu prowokacji dooskrzelowej nie zawsze oznacza astmę, zwłaszcza że powszechnie stosowane kryteria próby z nieswoistymi czynnikami fizycznymi i chemicznymi, jak wykazali Backer i wsp.<sup>(40)</sup>, prowadzą do nadrozpoznowalności astmy u dzieci.

U chorych leczonych na astmę wielkość NO dobrze koreluje z ciężkością klinicznego przebiegu choroby oraz jej obiektywnymi wykładnikami, takimi jak dawki leków potrzebnych do pełnej kontroli objawów, dobowa zmienność PEF, roczny spadek wskaźnika FEV<sub>1</sub> i pojemności życiowej (*vital capacity*, VC), które zwiększają się równoległe do zmian NO<sup>(9,41)</sup>. Większa NO kojarzy się zwykle z cięższym przebiegiem astmy i potrzebą stosowania intensywnego leczenia<sup>(42)</sup>.

Badanie NO u dzieci pozwala określić ryzyko zachorowania na astmę w przyszłości i wnioskować o jej późniejszym przebiegu. Związek między zwiększoną reaktywnością oskrzeli niemowląt a astmą dziecięcą ujawnia się już pod koniec 1. roku życia, jednak NO w tym okresie życia łączy się z odmiennym fenotypem wheezingu niż jej obecność u starszych dzieci. Stwierdzenie tej cechy u miesięcznego dziecka zapowiada w przyszłości objawy związane zwykle z przemijającą obturacją, ale obecność NO w późniejszym okresie życia najczęściej oznacza już przewlekłą astmę<sup>(21)</sup>. W badaniach Turnera i wsp.<sup>(21)</sup> tylko nadreaktywność stwierdzona w 12. miesiącu życia, ale nie ta w 1. i 6., znamienne wiązała się z rozpoznaniem astmy w wieku 11 lat. Najbardziej zagrożone rozwojem przewlekłej astmy są dzieci z upośledzoną wentylacją w okresie niemowlęcym i stwierdzoną NO w dzieciństwie.

### CZY NO MA ZNACZENIE W OCENIE KONTROLI ASTMY?

Badania wycinków błony śluzowej oskrzeli i materiału z płukania oskrzeli chorych nawet z pełną kontrolą astmy potwierdzają obecność aktywnego zapalenia, które prowadzi do przebudowy dróg oddechowych

i pogarsza odległe wyniki leczenia. Ponieważ nieswoista NO, zwłaszcza na bodźce fizyczne i farmakologiczne czynne substancje, uważana jest za pośredni wykładnik zapalenia oskrzeli, a jej pomiar znacznie lepiej niż ocena klinicznej kontroli choroby koreluje z rzeczywistym obrazem zapalenia w astmie, leczenie wspomagane regularnym monitorowaniem NO, jak wykazali Sont i wsp.<sup>(42)</sup>, daje lepsze odległe wyniki. Zgodnie z ich obserwacjami stosowanie wziewnego glikokortykosteroidu w dawkach zapewniających zmniejszenie NO wiąże się z większą kontrolą objawów, redukcją zaostrzeń i mniejszą zmiennością parametrów wentylacyjnych. Monitorowane NO leczenie przeciwzapalne wpływa też na zmiany zależne od *remodelingu*, powodując zmniejszenie pogrubienia podnabłonkowej warstwy siateczkowej w ścianie oskrzeli<sup>(42)</sup>. Test NO, jako badanie proste, bezpieczne, którego wynik uzyskuje się w ciągu 15-20 min, może zatem stanowić użyteczne narzędzie poprawy kontroli astmy. Z drugiej strony obniżeniu nieswoistej reaktywności oskrzeli w trakcie leczenia towarzyszy wprawdzie zmniejszenie duszności i zaburzeń wentylacji, ale pojawia się później niż wzrost wartości FEV<sub>1</sub>, a jej zmiana staje się wyraźna dopiero przy pełnej klinicznej remisji objawów astmy. Ponieważ, jak wykazali Kawasaki i wsp.<sup>(43)</sup>, szybki, pojawiający się przed upływem 1. roku nawrót choroby dotyczy głównie pacjentów z niższymi wartościami PC<sub>20</sub> dla histaminy, zasadne jest kontynuowanie leczenia astmy do czasu osiągnięcia progowych wartości dodatniego testu NO. Z obserwacji Juniper i wsp.<sup>(41)</sup> wynika, że im większa jest nieswoista NO u chorych na astmę, tym wyższe prawdopodobieństwo zaostrzenia po zmniejszeniu dawki wziewnego glikokortykosteroidu. Niemniej, jak wykazali Marabini i wsp.<sup>(44)</sup>, nawet mała reaktywność oskrzeli po zaprzestaniu leczenia przeciwzapalnego, mimo że opóźnia pojawienie się zaostrzenia, nie zapewnia trwałej remisji astmy, której objawy wracają często już w ciągu kilku tygodni. Skoro więc nawet duża poprawa NO uzyskana leczeniem nie zapobiega zaostrzeniom astmy u bezobjawowych pacjentów, NO ma raczej ograniczoną – zdaniem badaczy – wartość w ocenie ciężkości astmy, ustalaniu potrzeby leczenia i prognozowaniu jej przebiegu. Dlatego szersze zastosowanie badania NO do monitorowania leczenia rozpoznanej astmy nadal budzi wątpliwości. Bardziej obiecujące jest jej wykorzystanie w ocenie ryzyka pojawienia się astmy w przyszłości. Wiadomo, że NO wyprzedza początek astmy, której rozpoznanie oznacza obecność często nieodwracalnych zmian strukturalnych i trwałych zaburzeń czynnościowych, dlatego zastosowaniu NO w ocenie ryzyka astmy przypisuje się obecnie większe znaczenie. Niestety, nawet jeśli założenie to jest w pełni uzasadnione, nadal nie wiemy, czy lepiej posługiwać się bezpośrednimi czy pośrednimi bodźcami w monitorowaniu NO ani jak często należy oceniać NO w tym celu. Odrębną kwestią pozostają słabo jeszcze zdefiniowane

metody zapobiegania astmie u osób z izolowaną NO obejmujące unikanie narażenia na czynniki środowiskowe, zwłaszcza alergeny wewnątrz pomieszczeń, a także hamowanie narastania NO poprzez zastosowanie glikokortykosteroidów wziewnych. Pierwsze sprzyja ustępowaniu objawów klinicznych i może zmniejszać NO do wartości uznawanych za prawidłowe, z kolei wpływ glikokortykosteroidów (które zmniejszają zapalenie) na *remodeling* oskrzeli nie jest pewny<sup>(42)</sup>. Z tego powodu tylko większa skuteczność działań prewencyjnych w astmie, dla których kandydatami z wyboru są dzieci, zwłaszcza z rodzinnym obciążeniem chorobą i NO, ale bez żadnych dolegliwości klinicznych, powinno być celem na najbliższe lata.

#### PIŚMIENNICTWO:

##### BIBLIOGRAPHY:

1. Boushey H.A., Holtzman M.J., Sheller J.R., Nadel J.A.: Bronchial hyperreactivity. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 121: 389-413.
2. Jansen D.F., Timens W., Kraan J. i wsp.: (A)symptomatic bronchial hyper-responsiveness and asthma. *Respir. Med.* 1997; 91: 121-134.
3. Paoletti P., Carrozzi L., Viegi G. i wsp.: Distribution of bronchial responsiveness in a general population: effect of sex, age, smoking, and level of pulmonary function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1770-1777.
4. Trigg C.J., Bennett J.B., Tooley M. i wsp.: A general practice based survey of bronchial hyperresponsiveness and its relation to symptoms, sex, age, atopy, and smoking. *Thorax* 1990; 45: 866-872.
5. Burney P.G., Britton J.R., Chinn S. i wsp.: Descriptive epidemiology of bronchial reactivity in an adult population: results from a community study. *Thorax* 1987; 42: 38-44.
6. Asher M.I., Pattemore P.K., Harrison A.C. i wsp.: International comparison of the prevalence of asthma symptoms and bronchial hyperresponsiveness. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 524-529.
7. Peat J.K., Salome C.M., Sedgwick C.S. i wsp.: A prospective study of bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population of Australian schoolchildren. *Clin. Exp. Allergy* 1989; 19: 299-306.
8. Backer V., Bach-Mortensen N., Dirksen A.: Prevalence and predictors of bronchial hyperresponsiveness in children aged 7-16 years. *Allergy* 1989; 44: 214-219.
9. Cockcroft D.W., Killian D.N., Mellon J.J.A., Hargreave F.E.: Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin. Allergy* 1977; 7: 235-243.
10. Cockcroft D.W., Ruffin R.E., Dolovich J., Hargreave F.E.: Allergen-induced increase in non-allergic bronchial reactivity. *Clin. Allergy* 1977; 7: 503-513.
11. Kroczyńska-Bednarek J., Grzelewska-Rzymowska I., Tymińska K.: Nieswoista nadreaktywność oskrzeli u chorych na sezonową astmę oskrzelową obserwowanych przez dwa kolejne lata. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1997; 3: 13-17.
12. Obase Y., Shimoda T., Kawano T. i wsp.: Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation in adolescents with asymptomatic childhood asthma. *Allergy* 2003; 58: 213-220.
13. van Den Toorn L.M., Prins J.B., Overbeek S.E. i wsp.: Adolescents in clinical remission of atopic asthma have

- elevated exhaled nitric oxide levels and bronchial hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 953-957.
14. Salob S.P., Laverty A., Atherton D.J.: Bronchial hyperresponsiveness in children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1993; 91: 13-16.
  15. Thaminy A., Lamblin C., Perez T. i wsp.: Increased frequency of asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in nonasthmatic patients with food allergy. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 1091-1094.
  16. Rijcken B., Schouten J.P., Weiss S.T. i wsp.: Long-term variability of bronchial responsiveness to histamine in a random population sample of adults. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 944-949.
  17. Grzelewska-Rzymowska I., Gondorowicz K., Cieśliewicz G., Rożniński J.: Przebieg reaktywności oskrzeli na histaminę po skurczu oskrzeli wywołanym wziewnie podanym alergenem u chorych na astmę oskrzelową. *Pneumonol. Allergol. Pol.* 1995; 63: 273-280.
  18. Platts-Mills T.A.E., Tovey E.R., Mitchell E.B. i wsp.: Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982; 2: 675-678.
  19. Laprise C., Boulet L.P.: Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a 3-year follow-up. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1-7.
  20. Boulet L.P.: Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a curiosity or an opportunity to prevent asthma? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 371-378.
  21. Turner S.W., Palmer L.J., Rye P.J. i wsp.: The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 921-927.
  22. Zhong N.S., Chen R.C., Yang M.O. i wsp.: Is asymptomatic bronchial hyperresponsiveness an indication of potential asthma? A two-year follow-up of young students with bronchial hyperresponsiveness. *Chest* 1992; 102: 1104-1109.
  23. Brutsche M.H., Downs S.H., Schindler C. i wsp.: Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA cohort study. *Thorax* 2006; 61: 671-677.
  24. Kauffmann F., Dizier M.H., Pin I. i wsp.: Epidemiological study of the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness, and atopy: phenotype issues. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: S123-S129.
  25. Davé N.K., Hopp R.J., Biven R.E. i wsp.: Persistence of increased nonspecific bronchial reactivity in allergic children and adolescents. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 86: 147-153.
  26. de Gooijer A., Brand P.L., Gerritsen J. i wsp.: Changes in respiratory symptoms and airway hyperresponsiveness after 27 years in a population-based sample of school children. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 848-854.
  27. van den Nieuwenhof L., Schermer T., Heijdra Y. i wsp.: Are asymptomatic airway hyperresponsiveness and allergy risk factors for asthma? A longitudinal study. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 70-76.
  28. Brand P.L., Rijcken B., Schouten J.P. i wsp.: Perception of airway obstruction in a random population sample. Relationship to airway hyperresponsiveness in the absence of respiratory symptoms. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 396-401.
  29. Obase Y., Shimoda T., Mitsuta K. i wsp.: Sensitivity to the house dust mite and airway hyperresponsiveness in a young adult population. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1999; 83: 305-310.
  30. Muñoz-López F.: Intensity of bronchial hyperresponsiveness and asthma relapse risk in the young adult. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* 2007; 35: 62-70.
  31. Godfrey S.: The use of bronchial challenge to diagnose asthma in preschool children. *Prim. Care Respir. J.* 2009; 18: 10-14.
  32. Crapo R.O., Casaburi R., Coates A.L. i wsp.: Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 309-329.
  33. Niggemann B., Illi S., Madloch C. i wsp.: MAS-Study Group. Multicentre Allergy Study: Histamine challenges discriminate between symptomatic and asymptomatic children. MAS-Study Group. Multicentre Allergy Study. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 246-253.
  34. Van Schoor J., Joos G.F., Pauwels R.A.: Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, pharmacology and implications for clinical research. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 514-533.
  35. Van Den Berge M., Meijer R.J., Kerstjens H.A. i wsp.: PC<sub>20</sub> adenosine 5'-monophosphate is more closely associated with airway inflammation in asthma than PC<sub>20</sub> methacholine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1546-1550.
  36. Hofstra W.B., Neijens H.J., Duiverman E.J. i wsp.: Dose-responses over time to inhaled fluticasone propionate treatment of exercise- and methacholine-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 29: 415-423.
  37. Bakirtas A., Turktaş I.: Determinants of airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate in school-age children with asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 2006; 41: 515-521.
  38. Mai X.M., Nilsson L., Kjellman N.I., Björkstén B.: Hypertonic saline challenge tests in the diagnosis of bronchial hyperresponsiveness and asthma in children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2002; 13: 361-367.
  39. Pratter M.R., Hingston D.M., Irwin R.S.: Diagnosis of bronchial asthma by clinical evaluation. An unreliable method. *Chest* 1983; 84: 42-47.
  40. Backer V., Dirksen A., Bach-Mortensen N. i wsp.: The distribution of bronchial responsiveness to histamine and exercise in 527 children and adolescents. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 88: 68-76.
  41. Juniper E.F., Kline P.A., Vanzielegem M.A., Hargreave F.E.: Reduction of budesonide after a year of increased use: a randomized controlled trial to evaluate whether improvements in airway responsiveness and clinical asthma are maintained. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 87: 483-489.
  42. Sont J.K., Willems L.N., Bel E.H. i wsp.: Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1043-1051.
  43. Kawasaki A., Mizushima Y., Hoshino K. i wsp.: Bronchial hypersensitivity in asthmatics in long-term symptom-free state. *Chest* 1993; 103: 370-375.
  44. Marabini A., Cardinalini G., Severini C. i wsp.: Is normal bronchial responsiveness in asthmatics a reliable index for withdrawing inhaled corticosteroid treatment? *Chest* 1998; 113: 964-967.