

Iwona Grzelewska-Rzymowska,  
Jadwiga Kroczyńska-Bednarek, Ewa Kaczanowska

Received: 11.02.2005  
Accepted: 22.02.2005  
Published: 14.03.2005

## Testy czynności płuc i nadreaktywność oskrzeli w astmie

### Lung function tests and bronchial hyperreactivity in asthma

Klinika Gruźlicy, Chorób i Nowotworów Płuc Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Iwona Grzelewska-Rzymowska

Correspondence to: Klinika Gruźlicy, Chorób i Nowotworów Płuc Katedry Medycyny Wewnętrznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Okólna 181, 91-520 Łódź, tel./faks 042 617 72 95, homepage: www.pluca.binar.pl; e-mail: rzym@binar.pl

Praca finansowana ze źródeł Uniwersytetu Medycznego: 502-11-045

#### Streszczenie

Astma jest chorobą, która charakteryzuje się odwracalną obturacją oskrzeli i postępującym spadkiem wskaźników wentylacji. Podstawową rolę w rozpoznawaniu astmy odgrywają badania spirometryczne z oznaczeniem podstawowych wartości natężonej pojemności życiowej (FVC) i natężonej objętości wydechowej 1-sekundowej (FEV<sub>1</sub>) oraz wynikiem testu odwracalności obturacji oskrzeli. W monitorowaniu przebiegu astmy zaleca się oznaczanie wskaźnika określanego jako szczytowy przepływ wydechowy (PEF), jednak jego czułość jest mniejsza niż wskaźnika FEV<sub>1</sub>. Fundamentalną cechą astmy jest nadreaktywność oskrzeli, która wskazuje na większy stopień odpowiedzi oskrzeli osób chorych niż zdrowych. Nadreaktywność oskrzeli można określić, stosując wziewne testy prowokacyjne z bronchospastycznymi substancjami (histaminą, metacholiną, 5-AMP). U dzieci bardzo użyteczny jest test wysiłkowy, który charakteryzuje się dużą swoistością, ale małą czułością. Leczenie astmy poprawia jej kliniczny przebieg, jak również wskaźniki wentylacji, które pozwalają określić także stopień zaawansowania choroby. U chorych z przebudową oskrzeli nie obserwuje się wzrostu wskaźników wentylacji. Przebudowa oskrzeli powoduje nieodwracalną obturację i jest typowa dla chorych o ciężkim przebiegu tej choroby. W ciężkiej astmie ujemny wynik daje też test odwracalności obturacji oskrzeli, podobnie uzyskuje się niskie wartości PEF. Nadreaktywność oskrzeli jest użyteczna w procesie diagnozowania astmy. Jej wartość łączy się z zapaleniem alergicznym oskrzeli oraz wskaźnikami wentylacji. Leczenie poprawia przebieg kliniczny choroby i wskaźniki wentylacji, jednak nie wpływa na nadreaktywność oskrzeli.

**Słowa kluczowe:** testy czynności płuc, nadreaktywność oskrzeli, astma

#### Summary

Asthma is characterized by the development of reversible airway obstruction and the decline of pulmonary function test. Determination of baseline ventilatory parameters i.e. forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) with airway obstruction reversibility test using spirometry play essential role in the diagnosing and monitoring asthma. Peak expiratory flow (PEF) in monitoring of asthma course is also recommended, but this parameter is less sensitive than FEV<sub>1</sub>. The fundamental feature of asthma is bronchial hyperreactivity. The term bronchial hyperreactivity indicates a degree of responsiveness greater than that observed in nonasthmatic subjects with normal spirometry. Bronchial hyperreactivity can be defined using inhaling provocative test with bronchospastic substances (histamine, methacholine, 5-AMP). In children very useful bronchospastic stimulus is exercise which is characterized by very great specificity but very low sensitivity. Treatment of asthma results not only in clinical course improvement, but also in increase in ventilatory parameters which allow us to determine clinical stadium of asthma. In asthmatic patients with bronchial remodeling an increase in ventilatory parameters is not observed. Bronchial remodeling results irreversible airway obstruction and is typical in patients suffering from severe asthma. In this kind of asthma is characterized by negative result of airway obstruction reversibility test and sometimes by low value of PEF. Bronchial hyperreactivity is very useful in diagnosing process. Its value is connected with bronchial allergic inflammation and with pulmonary function tests. Treatment of asthma although improves clinical course of the disease and ventilatory parameter has no influence on bronchial hyperreactivity.

**Key words:** pulmonary function tests, bronchial hyperreactivity, asthma

## ASTMA – EPIDEMIOLOGIA

**B**adania epidemiologiczne prowadzone w ciągu ostatnich 20 lat wykazują, że na astmę choruje od 5 do 15% populacji światowej. W międzynarodowych badaniach o akronimie ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood) dotyczących występowania astmy i alergii u dzieci astmę, na podstawie danych ankietowych, rozpoznano u 7,2% badanych w wieku 6-7 lat oraz u 11,3% w wieku 13-14 lat<sup>(1)</sup>. Badania w tym dużym programie przeprowadzono także w Polsce. I tak w Krakowie oraz Poznaniu astmę odnotowano odpowiednio u 4,1% i 1,3% dzieci w wieku 6-7 lat oraz u 2,3% i 2,0% w wieku 13-14 lat.

W badaniu osób dorosłych w wieku 20-44 lat występowanie świszczącego oddechu stwierdzono u 4,1-32% badanych, a napadów astmy – u 1,3-9,8%<sup>(2)</sup>.

Badania epidemiologiczne przeprowadzone w Wielkiej Brytanii, Australii i Nowej Zelandii wykazały, że w ciągu ostatnich 30 lat obserwuje się rzeczywisty wzrost częstości występowania tej choroby. W ciągu ostatnich kilkunastu lat liczba chorych na astmę podwoiła się<sup>(3-5)</sup>.

## ASTMA – CHOROBA RZADKO ROZPOZNAWANA

W latach 80. XX wieku Speight i wsp.<sup>(6)</sup> wykazali, że astma jest niedodiagnozowana. Badacze ci analizowali grupę 179 dzieci, które od 7. roku życia miały przynajmniej jeden epizod świstów. Mimo że niemal wszystkie były konsultowane przez lekarzy, zaledwie u 13% rozpoznano astmę. Blisko połowa badanych z tej grupy doświadczała rocznie od 4 do ponad 12 epizodów świszczącego oddechu. Ponad 60% dzieci nie otrzymywało nigdy leków rozszerzających oskrzela. Pogląd o niedostatecznym rozpoznaniu astmy podziela wielu autorów, w Polsce m.in. badacze grupy Kurzawy<sup>(7)</sup> oraz Alkiewicza<sup>(8)</sup>. W badaniach Grzelewskiej-Rzymowskiej i wsp.<sup>(9)</sup>, obejmujących grupę dzieci ze szkół podstawowych i ponadpodstawowych powiatu radomszczańskie, astmę, w oparciu o kwestionariusz ISAAC, rozpoznano u 2,85% osób, natomiast po badaniu lekarskim – u 3,5%. U 9% badanych dzieci stwierdzono co najmniej jedną chorobę o podłożu atopowym.

Niedodiagnozowanie astmy ma różne przyczyny, prawdopodobnie główną są niedostateczne narzędzia badawcze. W badaniach przeprowadzonych na Węgrzech stwierdzono, że na podstawie statystycznych danych rządowych astmę rozpoznaje się u zaledwie 0,7%, na podstawie kwestionariusza skierowanego do lekarzy szkolnych – u 1,9%, kwestionariusza skierowanego do rodziców – u 4,62%, a po badaniu lekarskim – aż u 6,0% badanych dzieci.

Niedodiagnozowanie astmy szczególnie często dotyczy małych dzieci. Pociąga to za sobą niewłaściwe podejście do chorych, a szczególnie zbyt późne włączenie prawidłowego leczenia. Efektem są z jednej strony zaostrze-

nia, często ciężkie i niebezpieczne dla życia, z drugiej ryzyko przebudowy drzewa oskrzelowego (ang. *remodeling*), co doprowadza do nieodwracalnych zaburzeń wentylacji. W materiale van Schaycka i Chavannesa<sup>(10)</sup> 1150 osób diagnozowanych w kierunku obturacji u 86, to jest 7% tej populacji, stwierdzono obturacyjne zaburzenia wentylacji i objawy kliniczne tej obturacji. W grupie tej zaledwie u 34% występowały objawy kliniczne i właśnie ci pacjenci zgłaszali się do lekarzy; 66% bez tych objawów nie podlegało opiece lekarskiej. Ponadto z tych 34% chorych z objawami co 5. osoba nie była zdiagnozowana przez lekarza podstawowej opieki medycznej. Wyniki te stanowią argument za koniecznością szerokiego badania chorych z dolegliwościami ze strony układu oddechowego. Badania wskazujące, że astma jest ciągle słabo rozpoznawana, znalazły wyraz w Raporcie Światowej Inicjatywy Zwalczenia Astmy z roku 2002 (*Global Initiative for Asthma*, GINA), w którym stwierdzono, że: „Astma jest w świecie niedodiagnozowana, chorobę tę często rozpoznaje się na podstawie objawów” oraz że „badania spirometryczne, a szczególnie test odwracalności obturacji oskrzeli, zwiększają pewność diagnostyczną”<sup>(11)</sup>.

## DEFINICJA ASTMY W PROCESIE DIAGNOSTYCZNYM

W Raporcie GINA z 2002 roku podano nową definicję astmy, zgodnie z którą „astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, w której istotną rolę odgrywa wiele komórek i substancji przez nie uwalnianych. Przewlekłe zapalenie stanowi przyczynę nadreaktywności oskrzeli prowadzącej do nawracających epizodów świszczącego oddechu, duszności, ściskania w klatce piersiowej i kaszlu występujących szczególnie w nocy i nad ranem. Epizodom tym zwykle towarzyszy rozlana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, często ustępująca samoistnie lub pod wpływem leczenia”<sup>(11)</sup>.

Definicja ta uległa dość istotnym zmianom w porównaniu z podaną w Raporcie GINA z 1995 roku. Nowe miejsce w definicji astmy z 2002 roku zajęła nadreaktywność oskrzeli. Poprzednio uwzględniono ją na ostatniej pozycji. Nadreaktywność oskrzeli wynika w dużym stopniu z przewlekłego zapalenia alergicznego toczącego się w drogach oddechowych i decyduje o obturacji oskrzeli, która odpowiada za kliniczne objawy astmy.

Zatem podkreślenie ważnej roli nadreaktywności, która ściśle wiąże zapalenie alergiczne oskrzeli z objawami klinicznymi, należy uznać za istotną zmianę. Wydaje się jednak, że definicja ta nie jest pełna, ponieważ nie ma w niej stwierdzenia, że brak odpowiedniego leczenia doprowadza do przebudowy ściany oskrzeli, a to z kolei do nieodwracalnych zaburzeń wentylacji. Ponieważ taka jest historia naturalna astmy, wydaje się, iż twórcy raportu GINA powinni jednak uwzględnić ten ważny fakt w definicji.

## ASTMA – OBJAWY KLINICZNE

Według Raportu GINA rozpoznanie astmy ustala się w oparciu o:

- wywiady;
- badanie przedmiotowe;
- pełną ocenę badań czynnościowych płuc, na którą składają się: spirometria spoczynkowa, test odwracalności obturacji oskrzeli, ocena dobowej zmienności wskaźnika PEF, testy prowokacyjne;
- badanie alergologiczne.

**Duszność i świszczący oddech.** Do klinicznych objawów astmy należą napady duszności, świszczący oddech, uczucie ściskania w klatce piersiowej, kaszel. Objawy te, często łagodne i przemijające, mogą być lekceważone przez chorych, a nawet przez lekarzy. Ponadto z uwagi na nieswoisty ich charakter zdarza się, że traktuje się je jako symptomy zapalenia oskrzeli. Dotyczy to głównie małych dzieci, u których „świszczący” oddech nierzadko pojawia się tylko podczas zakażenia wirusowego oskrzeli. Stąd dzieci te leczone są wyłącznie podczas zaostrzeń jako chorzy na nawracające zapalenie oskrzeli, i to niestety bardzo często antybiotykami.

Astma może ujawniać się już u niemowląt i dzieci do 2.-3. roku życia. Dlatego dla najmłodszych dzieci zaproponowano inną definicję choroby – rozpoznaje się ją, gdy występują „nawracające epizody świszczającego oddechu i/lub uporczywego kaszlu u chorego, u którego rozpoznanie astmy jest prawdopodobne, a wykluczono inne, rzadsze przyczyny objawów” (The International Consensus Statement on the Management of Childhood Asthma – 1998). Obecnie w wielu krajach przyjmuje się, że astmę można rozpoznać, gdy u dziecka występują trzy epizody obturacji oskrzeli, a nawet już po jednym epizodzie obturacji ujawnionej po kontakcie z alergenem lub dwóch epizodach świszczającego oddechu, jeśli dotyczą dzieci obciążonych atopią rodzinną. Biorąc pod uwagę, że głównym objawem obturacji oskrzeli u małych dzieci są świsty, za słuszne należy uznać stwierdzenie, że „wszystko, co »świszczy«, jest astmą, chyba że zostanie ona wykluczona”<sup>(11)</sup>.

W rozpoznaniu astmy dziecięcej ważne jest:

- ustalenie związku z innymi chorobami alergicznymi (nieżytem nosa, atopowym zapaleniem skóry, alergią pokarmową);
- wykazanie obecności wskaźników alergii (podwyższone stężenie IgE) i zapalenia alergicznego (eozynofilowe białko kationowe – ECP; rozpuszczalny receptor dla IL-2 – sIL-2R; rozpuszczalna cząsteczka adhezji międzykomórkowej – sICAM-1);
- wykazanie stanu zapalnego w błonie śluzowej oskrzeli, czyli zapalenia eozynofilowego.

Świszczący oddech u 45-85% niemowląt ma charakter przejściowy, ale obecność dodatnich testów skórnych i podwyższonego stężenia swoistych IgE wskazuje na ryzyko występowania świszczającego oddechu w później-

szym wieku. Martinez i wsp.<sup>(12)</sup> wykazali, że obecność świstów w niemowlęctwie, wraz z podwyższonym całkowitym stężeniem IgE, wiązała się z obecnością astmy w wieku 6 lat. Natomiast występowanie jedynie epizodów świstów i kaszlu u dzieci nawet do 5. roku życia rzadko była objawem astmy. U osób dorosłych i starszych dzieci najbardziej charakterystycznym objawem astmy jest duszność lub uczucie „braku powietrza”. Duszność może pojawiać się systematycznie w nocy lub rano, po kontakcie z określonymi, wziewnymi alergenami, a także po wysiłku i niektórych lekach, takich jak beta-blokery i niesteroidowe leki przeciwzapalne. Rozpoznanie astmy nie może jednak opierać się na obecności tego jednego objawu. Wiadomo bowiem, że duszność występuje w wielu chorobach, z drugiej strony może być słabo odczuwana przez osoby długo chorujące na astmę, i to nawet te, które mają duże zaburzenia wentylacji. Zjawisko to obserwuje się także u dzieci. Z drugiej strony u osób, które nie cierpią na astmę, a doświadczają tzw. „psychogennych zaburzeń motoryki krtani”, mogą występować silne napady duszności, identyczne jak te, które obserwuje się w astmie<sup>(13)</sup>. Chorzy ci często leczeni są glikokortykosteroidami, nawet tymi o działaniu systemowym, co staje się przyczyną licznych powikłań.

**Kaszel.** Jednym z charakterystycznych klinicznych objawów astmy jest kaszel. Mimo że jego obecność w tej chorobie opisywano już w XIX wieku, w definicji astmy uwzględniono go dopiero w Raporcie GINA z 1995 roku. Kaszel bywa niekiedy jedynym objawem astmy, mówi się wówczas o „kaszlowej odmianie” choroby (*cough variant*) lub zespole Corrao, od nazwiska badacza, który w 1979 roku opisał ten wariant. Bardzo często kaszel jest najwcześniejszym, klinicznym objawem, mogącym o wiele lat wyprzedzać pojawienie się duszności. Jakkolwiek kaszel jako objaw astmy może występować u chorych w każdym wieku, to jednak najbardziej charakterystyczny jest dla astmy dziecięcej<sup>(14)</sup>. Kaszel w kaszlowym wariantcie choroby jest zwykle suchy, ewentualnie towarzyszy mu skąpe odkrztuszanie śluzowej wydzieliny. Nęka chorego zarówno w dzień, jak i w nocy, a nasila się pod wpływem wysiłku, zimnego powietrza, drażniących substancji i zakażeń wirusowych. Często pojawia się lub nasila po kontakcie z alergenami wziewnymi sezonowymi lub całorocznymi. Badanie przedmiotowe w zakresie układu oddechowego nie wykazuje odchyżeń od normy. Prawidłowe są również wskaźniki wentylacji, chociaż test odwracalności obturacji może wypaść dodatnio. U pacjentów tych często stwierdza się cechy atopii, a także nadreaktywność oskrzeli<sup>(14)</sup>.

Przedstawione kliniczne objawy astmy, czyli duszność, świszczący oddech oraz kaszel, nie są dla niej swoiste. Typowe dla tej choroby jest to, że objawy kliniczne charakteryzuje zmienność, napadowość, pogarszanie się w nocy i pojawianie pod wpływem różnych czynników,

takich jak kontakt z alergenami wziewnymi, wysiłek lub niektóre leki (beta-blokery, niesteroidowe leki przeciwzapalne), w przebiegu zakażenia w nocy lub rano.

### WSKAŹNIKI WENTYLACJI W DIAGNOSTYCE ASTMY

W definicji astmy można przeczytać: „[...] epizody te są zazwyczaj powiązane z rozległą i zmienną obturacją, która często jest odwracalna samoistnie lub po leczeniu [...]”<sup>(11)</sup>. Obiektywną ocenę stopnia zwężenia oskrzeli, czyli ich obturację określa się, dokonując pomiaru wskaźników wentylacji. Dzięki badaniom wentylacji można uściślić rozpoznanie choroby, ocenić stopień jej nasilenia i skuteczność leczenia. Zwężenie oskrzeli określa się dzięki kilku typowym zmianom we wskaźnikach spirometrycznych. Obniżeniu ulegają natężona pojemność życiowa (*forced vital capacity*, FVC), natężona objętość wydechuwa 1-sekundowa (*forced expiratory volume in 1<sup>st</sup> second*, FEV<sub>1</sub>) oraz FEV<sub>1</sub>%FVC, czyli tzw. wskaźnik Tiffeneau, którego wartość  $\leq 70\%$  jest dolną granicą normy, ale stanowi kryterium tylko w badaniach przesiewowych kwalifikujących do dalszych badań<sup>(15)</sup>. Należy jednak podkreślić, że w astmie wskaźniki wentylacji mogą mieścić się w normie. Odnosi się to do astmy lekkiej, sezonowej, a nawet umiarkowanej. Jednorazowe badanie wskaźników wentylacji jest zdecydowanie niewystarczające, zwłaszcza gdy są one prawidłowe. Duże trudności napotyka się także w zakresie badań wentylacji u dzieci poniżej 5. roku życia, które nie potrafią prawidłowo wykonać wymaganych manewrów oddechowych. Stąd tylko w ośrodkach specjalistycznych badania te mogą być przeprowadzone w sposób prawidłowy. W związku z tym ustalenie rozpoznania astmy u młodszych dzieci zaleca się poprzez próbne leczenie sprowadzające się do zastosowania wziewnych glikokortykosteroidów i  $\beta_2$ -agonistów.

Obiektywnym wskaźnikiem pomiaru zwężenia oskrzeli jest wskaźnik określany jako szczytowy przepływ wydechowy (*peak expiratory flow*, PEF). Dobowa zmienność PEF przekraczająca 20% to cecha charakterystyczna astmy. Chociaż wskaźnik ten charakteryzuje się dużą swoistością, jego czułość jest ograniczona. I tak dobowa zmienność PEF nie występuje w astmie sporadycznej,

jak również może być nieuchwytna w astmie łagodnej, a nawet ciężkiej, w której doszło do znacznej przebudowy drzewa oskrzelowego. W tym ostatnim przypadku wskaźnik PEF jest znacznie obniżony, ale nie obserwuje się jego typowych wahań. Niemniej wskaźnik PEF pozwala ocenić dobowe wahania obturacji, dobrze koreluje z wartością FEV<sub>1</sub> i w codziennym kontrolowaniu astmy zastępuje pomiary spirometryczne, które wymagają specjalistycznej aparatury i wyszkolonego personelu<sup>(11)</sup>. Monitorowanie PEF zaleca się codziennie u chorych na astmę ciężką i umiarkowaną, w czasie zaostrzeń w celu podjęcia właściwych decyzji leczniczych oraz okresowo przez 2-3 tygodnie po zmianie leczenia, środowiska, a także pracy. Ważne jest, aby każdy chory, u którego monitoruje się PEF, miał określaną maksymalną wartość tego wskaźnika. Jeżeli wartość maksymalna PEF obniży się do mniej niż 80%, to trzeba zintensyfikować leczenie, jeżeli natomiast obniży się poniżej 50%, to stan taki należy uznać za ciężkie zaostrzenie i skierować chorego do leczenia szpitalnego<sup>(11)</sup>. Według Raportu GINA<sup>(11)</sup> stopień ciężkości astmy określa się na podstawie obrazu klinicznego, to jest częstości występowania napadów duszności w dzień i w nocy oraz na podstawie wartości wskaźników wentylacji (tabela 1). Mimo to twórcy raportów wyraźnie podkreślają, że brak zaburzeń wentylacji nie wyklucza astmy.

**Test odwracalności obturacji oskrzeli.** Test ten określa się często jako próbę rozkurczową, ponieważ polega na stwierdzeniu poprawy wskaźników wentylacji po zastosowaniu wziewnie  $\beta_2$ -agonisty (salbutamolu). Próbę uznaje się za dodatnią wtedy, gdy FEV<sub>1</sub> zwiększa się co najmniej o 12% w stosunku do wartości początkowej i o 200 ml<sup>(15)</sup>. Test odwracalności obturacji oskrzeli wykazuje dużą swoistość, jednak jego ujemna wartość nie wyklucza astmy, jako że charakteryzuje go mała czułość<sup>(11)</sup>. Test może wypaść ujemnie w astmie łagodnej i umiarkowanej, a nawet ciężkiej, kiedy dochodzi do przebudowy oskrzeli. W ciężkiej astmie, kiedy test odwracalności obturacji oskrzeli po  $\beta_2$ -agoniście daje wynik ujemny, zastosowanie leczenia przeciwzapalnego, to jest wziewnego glikokortykosteroidu, może spowodować znamienne poprawę wskaźników wentylacji, co dowodzi, że obturacja nie ma charakteru nieodwra-

Stopień ciężkości	Wskaźniki wentylacji
stopień 1. astma sporadyczna	FEV <sub>1</sub> >80% wartości należnej lub PEF >80% wartości maksymalnej dla chorego zmienność PEF lub FEV <sub>1</sub> <20%
stopień 2. astma łagodna, przewlekła	FEV <sub>1</sub> >80% wartości należnej lub PEF >80% wartości maksymalnej dla chorego zmienność PEF lub FEV <sub>1</sub> 20-30%
stopień 3. astma umiarkowana, przewlekła	FEV <sub>1</sub> 60-80% wartości należnej lub PEF 60-80% wartości maksymalnej dla chorego zmienność PEF lub FEV <sub>1</sub> >30%
stopień 4. astma ciężka, przewlekła	FEV <sub>1</sub> <60% wartości należnej lub PEF <60% wartości maksymalnej dla chorego zmienność PEF lub FEV <sub>1</sub> >30%

calnego. W ciężkiej astmie, gdy standardowy test rozkurczowy wypadła ujemnie, zastosowanie krótko działającego  $\beta_2$ -agonisty w nebulizacji może spowodować znamienny przyrost FEV<sub>1</sub><sup>(16)</sup>.

Twierdzenie, że badania wskaźników wentylacji w diagnostyce i monitorowaniu astmy są użyteczne, byłoby prawdą częściową – są one po prostu konieczne. Powinny być wykonywane wielokrotnie (monitorowanie PEF nawet codziennie). Należy jednak podkreślić, że wskaźnik FEV<sub>1</sub> jest czulszy niż PEF. Mimo to przy znacznym zmniejszeniu FEV<sub>1</sub> nawet do 60% wartości należnej pacjent może nie doświadczyć żadnych klinicznych objawów astmy, co dotyczy zwłaszcza chorych na umiarkowaną/ciężką astmę. Jednakowoż zazwyczaj wraz z narastaniem duszności zmniejsza się FEV<sub>1</sub> oraz wartość odwracalności obturacji oskrzeli.

**Nadreaktywność oskrzeli.** W definicji astmy stwierdza się: „[...] przewlekłe zapalenie powiązane jest ze wzrostem nadreaktywności dróg oddechowych [...]”. Nadreaktywność oskrzeli (NO) oznacza zwiększoną skłonność oskrzeli do reagowania skurczem w warunkach narażenia na różnorodne bodźce immunologiczne i nieimmunologiczne. Wyróżnia się NO swoistą, odnoszącą się do reakcji na alergeny wziewne i zawodowe, oraz nieswoistą, związaną z odpowiedzią na czynniki chemiczne, fizyczne i farmakologiczne. NO należy do fundamentalnych cech astmy i dlatego jej obecność, obok zmiennego ograniczenia przepływu w oskrzelach charakteryzującego się dobową ponad 20% zmiennością PEF oraz wzrostem FEV<sub>1</sub> po podaniu wziewnego  $\beta_2$ -agonisty, stanowi warunek prawidłowego rozpoznania astmy. Jakkolwiek szacuje się, że NO występuje u 100% chorych na aktywną postać astmy i około 70% pacjentów, którzy doświadczali objawów w ciągu ostatniego roku, ale nie tygodnia<sup>(17)</sup>, to jednak obliczenia te wydają się niezupełnie poprawne w świetle wielu badań. Wykazano bowiem, że u chorych na astmę sezonową NO występuje w miesiącach zimowych, kiedy chorzy nie doświadczają żadnych klinicznych objawów ze strony układu oddechowego. Ponadto obecność NO u dzieci chorych na astmę stwierdzono nawet po 10 latach od ustąpienia objawów NO<sup>(19)</sup>. Pomiar NO charakteryzuje się niemal 100% czułością, natomiast jej swoistość jest znacznie mniejsza. I tak NO stwierdza się w alergicznym nieżycie nosa, atopowym zapaleniu skóry i w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. NO w tych chorobach – w odróżnieniu od wirusowych zakażeń układu oddechowego, gdzie zazwyczaj wygasza się po 2-6 tygodniach od momentu ustąpienia klinicznych objawów zakażenia – ma charakter stały. Ponieważ podczas wirusowych zakażeń oskrzeli chory (a zwłaszcza dziecko) doświadcza kaszlu z odkrztuszaniem oraz stwierdza się u niego cechy obturacji oskrzeli pod postacią świstów oraz zaburzeń wentylacji, może się zdarzyć, iż błędnie w takiej sytuacji postawiona zostanie diagnoza astmy.

**Testy prowokacyjne.** NO wykrywa się dzięki wziewnym testom prowokacyjnym. Test taki należy przeprowadzić, gdy:

- istnieją typowe, kliniczne objawy astmy;
- wyniki badań spirometrycznych są w normie;
- nie ma dowodów na znamienność obturacji.

Bodźce, które służą do wykrywania NO, mogą być immunologiczne (alergeny) i nieimmunologiczne, do których należą bodźce fizyczne, chemiczne i farmakologiczne. Wziewne testy prowokacyjne z alergenami wykonuje się głównie w celach badawczych lub do dokładnego ustalenia uczulenia na określone alergeny przed podjęciem immunoterapii. W celu wykrycia u chorego NO wykonuje się głównie wziewny test z histaminą, metacholiną lub 5-monofosforanem adenozyliny (5-AMP). Testy prowokacyjne z tymi substancjami dają porównywalne wyniki badania NO. Cechuje je łatwość wykonania i duży stopień bezpieczeństwa dla chorego. Histamina i metacholina odpowiedź skurczową oskrzeli wywołują przez bezpośrednie działanie na właściwe receptory, natomiast 5-AMP działa w sposób pośredni, doprowadzając do aktywacji komórek tucznych – oto powód, dla którego test ten uważany jest za bardziej swoisty dla astmy. Wielkość NO wyraża się tzw. „progim”, to jest najmniejszym stężeniem lub dawką substancji, które dają co najmniej 20% spadek FEV<sub>1</sub>. Oznaczenia stężenia prowokacyjnego – PC<sub>20</sub> (*provocative concentration*) lub dawki prowokacyjnej – PD<sub>20</sub> (*provocative dose*) mają tę samą wartość diagnostyczną. Arbitralnie przyjęte wartości PC<sub>20</sub> ≤ 8 mg/ml, z „szarą strefą” między 4 a 16 mg/ml lub PD<sub>20</sub> ≤ 12,25 μmol metacholiny świadczą o obecności NO. Przy PC<sub>20</sub> > 16 mg/ml reaktywność określa się jako prawidłową. U chorych bez obturacji w badaniu wstępnym próbę prowokacji uznaje się za dodatnią przy PC<sub>20</sub> ≤ 8 mg/ml. Wielkość PC<sub>20</sub> w granicach 4-8 mg/ml określa się jako małą, 2-4 mg/ml – jako średnią, a poniżej 2 mg/ml – jako dużą. Obniżenie punktu granicznego do < 2 mg/ml zwiększa czułość badania w rozpoznaniu chorych z objawami astmy i ujemnym testem odwracalności obturacji. Wyliczoną ze wzoru wartość PC<sub>20</sub> lub PD<sub>20</sub> należy zawsze interpretować w połączeniu z danymi klinicznymi. Bierze się pod uwagę rzeczywiste prawdopodobieństwo astmy oszacowane na podstawie występowania astmy przed wykonaniem testu, jakość badania spirometrycznego, obecność spoczynkowej obturacji oskrzeli, objawy zgłaszane przez badanego po zakończeniu prowokacji oraz odwracalność poprowokacyjnego skurczu oskrzeli po podaniu  $\beta_2$ -agonisty. Z powodu dużej czułości i małej swoistości badanie NO ma większą wartość dla wykluczenia astmy niż dla jej potwierdzenia. Badanie NO pozwala na odróżnienie astmy od psychogennych zaburzeń motoryki krtani, które klinicznie przebiegają pod postacią napadów duszności wydechowej, charakterystycznej dla astmy. NO wykorzystuje się także do określenia względnego ryzyka rozwoju astmy. I tak np. u 75-80% dzieci z kaszlowym wariantem choroby w okresie od kilku miesięcy do 8 lat rozwija się astma, a jej rozwój wiąże się ze wzrostem NO<sup>(21)</sup>. U chorych na alergicz-

ny niezbyt nosa w 4-letniej obserwacji Prieto i wsp.<sup>(22)</sup> rozwój astmy nie zależał od obecności NO.

Wielkość NO służy także do oceny ciężkości astmy. W piśmiennictwie wyrażano pogląd, że wielkość NO określa ciężkość astmy, ponieważ wynika z nasilenia zapalenia dróg oskrzelowych. Jednak w badaniach, które przeprowadzili Crimi i wsp.<sup>(23)</sup>, NO nie korelowała z ilością eozynofili w płwocinie indukowanej w materiale z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego i w wycinkach błony śluzowej. Także w odniesieniu do stopnia NO i stopnia klinicznego nasilenia astmy nie wszyscy badacze potwierdzili istnienie korelacji między tymi parametrami. I tak w badaniu własnym stwierdziliśmy, że średnia geometryczna PC<sub>20</sub> histaminy dla astmy łagodnej, ocenionej według kryteriów Raportu GINA, wynosiła 0,73 (rozpiętość 0,05-7,41), dla astmy umiarkowanej – 1,17 (rozpiętość 0,05-10,9), a dla astmy ciężkiej z brakiem odwracalności obturacji – 2,25, z rozpiętością 1,12-3,89<sup>(24)</sup>. Ta ostatnia wartość budzi zdziwienie, ponieważ należało spodziewać się bardzo dużej nadreaktywności oskrzeli u tych chorych. Sądzimy, że u osób z dużą przebudową oskrzeli może dochodzić do takich zmian w elementach kurczliwych, które nie odpowiadają na czynniki prowokacyjne. W tym miejscu rodzi się pytanie o wielkość przebudowy oskrzeli. Zjawisko to rozpoczyna się już w astmie łagodnej, ale wtedy nie ma wpływu na wskaźniki wentylacyjne. W astmie ciężkiej, kiedy przebudowa oskrzeli jest daleko zaawansowana, wskaźniki wentylacji nawet przy pełnej kontroli objawów są wybitnie obniżone, z FEV<sub>1</sub> do 50% normy. Chorzy mogą wtedy odczuwać duszność, ale nie zawsze jest to zauważane, ponieważ jest ona objawem subiektywnym. Zaangażowanie miofibroblastów i mięśni gładkich w proces zapalny toczący się w ścianie oskrzeli może u części chorych doprowadzać do przerostu mięśni gładkich i związanej z tym dużej odpowiedzi bronchospastycznej. Jednak u niektórych pacjentów dochodzi do zaniku warstwy mięśniowej i u nich zaostrzenie astmy wynika nie ze skurczu oskrzeli, ale z obrzęku błony śluzowej i podśluzowej oraz nadmiernego wytwarzania śluzu. Właśnie u tych chorych NO może ulegać stopniowemu zmniejszeniu.

W astmie sezonowej wartość średniej arytmetycznej PC<sub>20</sub> histaminy wynosiła 1,87 poza sezonem oraz 0,58 w sezonie<sup>(18)</sup>. W następnym sezonie w tej samej grupie chorych wartość ta poza sezonem wynosiła 4,25, natomiast w sezonie wzrosła o 0,65. Ani w sezonie, ani poza sezonem nie stwierdzono korelacji między wartością PC<sub>20</sub> dla histaminy a całkowitym stężeniem IgE oraz stężeniem w surowicy rozpuszczalnej formy cząsteczki adhezji międzykomórkowej (*soluble intercellular adhesion molecule*, sICAM-1) i stężeniem czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  (*tumor necrosis factor alpha-1*, TNF- $\alpha$ )<sup>(25)</sup>. Badania te jeszcze raz potwierdzają, że nie ma ścisłej korelacji między NO a ważnymi wykładnikami zapalenia alergicznego.

Ujawnienie NO najczęściej odbywa się przy użyciu bodźców chemicznych, ale użyteczne bywają także bodźce fizyczne, takie jak hiperwentylacja zimnym i suchym

powietrzem, hipertoniczny roztwór NaCl w aerozolu, woda destylowana i wysiłek fizyczny. Ten ostatni bodziec stosowany jest często, ponieważ okazał się użyteczny do oceny nadreaktywności oskrzeli w orzecznictwie, w ocenie działania leków, a także w badaniach u dzieci. Należy jednak podkreślić, że jakkolwiek wysiłek fizyczny jest wysoce swoisty – ponieważ wywołuje skurcz oskrzeli tylko w astmie – to jednak charakteryzuje go znacznie mniejsza czułość. Powysiłkowy skurcz oskrzeli obserwuje się tylko u 40-70% chorych na astmę, i to tych, którzy charakteryzują się bardzo niskim „progmem” nadreaktywności na bodźce chemiczne.

### MONITOROWANIE WSKAŹNIKÓW WENTYLACJI I NADREAKTYWNOŚCI OSKRZELI

Badania czynnościowe płuc, które mają na celu ocenę głównie wskaźników wentylacji, a także pośrednio stopnia nadreaktywności oskrzeli, są konieczne dla rozpoznawania astmy. Niemniej na ich podstawie można wnioskować również o nasileniu klinicznym choroby, odpowiedzi na stosowane leczenie, można przewidywać ryzyko ciężkiego napadu duszności. Należy podkreślić, że stała kontrola wskaźników wentylacji jest konieczna dla prawidłowego leczenia, ponieważ chorzy bardzo często mają trudności w ocenie nasilenia objawów, co dotyczy głównie tych osób, które od dawna chorują na astmę i u których jej przebieg jest ciężki. Uważa się, że badania czynnościowe wykorzystuje się w rozpoznawaniu astmy i jej monitorowaniu tak jak inne badania. I tak np. pomiar ciśnienia tętniczego krwi służy do oceny nadciśnienia tętniczego, a ocena stężenia glukozy we krwi jest pomocna w leczeniu cukrzycy<sup>(11)</sup>.

Wskaźniki FEV<sub>1</sub> oraz FEV<sub>1</sub>%FVC są bardzo czułe i dlatego użyteczne w ocenie stopnia ciężkości choroby. U chorych na astmę łagodną i umiarkowaną stwierdzono wysoki stopień korelacji między odwracalnością FEV<sub>1</sub> a punktowym nasileniem objawów choroby ocenianych w tym samym dniu oraz między wielkością wskaźnika FEV<sub>1</sub> a przebiegiem choroby w ciągu 7 dni poprzedzających i w dniu wykonywania pomiaru. Należy jednak podkreślić, że ze względu na ograniczoną dostępność aparatury badania tych wskaźników wentylacji mogą odbywać się jedynie w poradniach lub szpitalach. Stąd znacznie bardziej użyteczny dla stałego monitorowania astmy jest wskaźnik PEF, który można oznaczyć tanim i prostym aparatem, tzw. peakflowmetrem. Stały pomiar PEF jest szczególnie zalecany u chorych na astmę ciężką i chwiejną, ponieważ wykazano, że odczuwane przez pacjenta objawy nie są wiarygodnym wskaźnikiem obturacji. Zazwyczaj objawy te są poprzedzone przez obniżenie wskaźników wentylacji, w tym PEF. Jest to niezwykle ważna obserwacja, ponieważ nieprawidłowa ocena ciężkości astmy przez chorego, a także przez lekarza opóźnia właściwe leczenie, co stanowi główną przyczynę umieral-

ności z powodu astmy<sup>(11)</sup>. Dla zwiększenia wiarygodności pomiarów PEF, które w dużym stopniu zależą od współpracy i wysiłku pacjenta, należy ocenić tzw. maksymalną wartość PEF dla danego chorego. Dotyczy to zwłaszcza dzieci i chorych na ciężką astmę. Pomiaru PEF należy dokonywać zawsze rano, przed przyjęciem leku rozszerzającego oskrzela. PEF maksymalny należy określić po 2-3 tygodniach codziennego pomiaru w godzinach popołudniowych, po leczeniu, które ustabilizowało stan chorego. PEF maksymalny wymaga okresowej kontroli, którą u dzieci należy dokonywać co 6 miesięcy, w celu ustalenia zmian związanych ze wzrostem.

Wprowadzenie do leczenia astmy wziewnych glikokortykosteroidów spowodowało znaczne zmniejszenie nasilenia objawów oraz częstości zaostrzeń, które wymagają „ratunkowego” leczenia oraz hospitalizacji. Ponadto leki te zwiększają liczbę dni wolnych od objawów astmy i redukują zgony<sup>(11)</sup>. Wziewne glikokortykosteroidy wpływają także na wskaźniki czynnościowe płuc, doprowadzając do poprawy FEV<sub>1</sub> i PEF. Ann Woolcock<sup>(26)</sup> stwierdza, że po zastosowaniu wziewnych glikokortykosteroidów u leczonych chorych na astmę najpierw ustępują nocne napady duszności, po czym następuje poprawa FEV<sub>1</sub>, w dalszym etapie zmniejszają się poranne wahania PEF i „ratunkowe” zużycie krótko działających β<sub>2</sub>-agonistów. Ostatnim elementem jest zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli, do czego dochodzi dopiero po upływie miesięcy, a nie tygodni – właściwie nie osiąga ona wartości prawidłowych. Pozostaje to w zgodzie z dobrze udowodnionym brakiem korelacji między NO a wskaźnikami wentylacji. Wciąż brak odpowiedzi na pytanie, czy leczenie przeciwzapalne wpływa na naturalną historię astmy. W dużym badaniu o akronimie CAMP (Childhood Asthma Management Program) prowadzonym w Stanach Zjednoczonych przez 4-6 lat, w którym obserwowano grupę 311 dzieci w wieku 5-12 lat otrzymujących wziewne glikokortykosteroidy oraz grupę 418 dzieci otrzymujących placebo, stwierdzono, że aktywne leczenie poprawia przebieg astmy i FEV<sub>1</sub>, zmniejsza NO oraz ilość hospitalizacji. Jednak wziewne glikokortykosteroidy nie zmieniły wartości FEV<sub>1</sub> po leku rozszerzającym oskrzela, która uznawana jest za substytut pomiaru wzrostu płuc. Stąd autorzy wnioskuje, że glikokortykosteroidy nie wpływają pozytywnie na przebudowę oskrzeli<sup>(27)</sup>. Badanie to, przeprowadzone pod względem metodologicznym bez zarzutu, jeszcze raz potwierdza fakt istnienia rozbieżności między wykonywanymi badaniami a tym, co rzeczywiście dzieje się w drzewie oskrzelowym i co w dużym stopniu odzwierciedla pomiar NO. Jednak pomiar NO wyrażony „progiem” ma różne składowe, z których jedna jest zdecydowanie zmienna. Dotyczy to NO zależnej od infekcji lub aktualnej ekspozycji na alergen. NO ma także komponent stały uwarunkowany genetycznie i ten być może, określając zmienność NO, nie odzwierciedla toczącego

się procesu zapalnego. Tak więc jakkolwiek monitorowanie NO jest bardzo ważne w kontroli astmy, to jednak kryje w sobie wiele niewiadomych.

## PODSUMOWANIE

Astma jest chorobą o bardzo różnorodnej i zmiennej manifestacji klinicznej. Jej objawy, a głównie obturacja oskrzeli, są często w niedostateczny sposób odczuwane przez chorego. Dlatego właśnie badania czynnościowe płuc stanowią niezwykle ważne narzędzie umożliwiające rozpoznanie choroby, ustalenie stopnia ciężkości i sprawdzenie działania leków. Szczególnie ważne są wskaźniki prezentujące obturację oskrzeli, to jest FEV<sub>1</sub> i FEV<sub>1</sub>%FVC oraz wskaźnik PEF, dzięki któremu określa się dobowe wahania obturacji i który korelując z FEV<sub>1</sub>, dobrze poddaje się codziennej kontroli. Także pomiar nadreaktywności oskrzeli jest użyteczny dla rozpoznawania astmy, niemniej jednak jego zastosowanie w monitorowaniu przebiegu astmy jest ograniczone, ponieważ nadreaktywność oskrzeli ma wiele składowych i na niektóre z nich leki nie oddziałują.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

1. Beasley R., Keil U., von Mutius E. i wsp.: Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998; 351: 1225-1232.
2. Chinn S., Burney P., Jarvis D., Luczynska C.: Variation in bronchial responsiveness in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2495-2501.
3. Peat J.K., Haby M., Spijker J. i wsp.: Prevalence of asthma in adults in Busselton, Western Australia. *BMJ* 1992; 305: 1326-1329.
4. Burr M.L., Butland B.K., King S., Vaughan-Williams E.: Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch. Dis. Child.* 1989; 64: 1452-1456.
5. Shaw R.A., Crane J., O'Donnell T.V. i wsp.: Increasing asthma prevalence in a rural New Zealand adolescent population: 1975-89. *Arch. Dis. Child.* 1990; 65: 1319-1323.
6. Speight A.N.P., Lee D.A., Hey E.N.: Underdiagnosis and undertreatment of asthma in childhood. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1983; 286: 1253-1256.
7. Bukowczan Z., Kurzawa R., Pisiewicz K.: Częstość występowania astmy oskrzelowej u dzieci w Polsce. *Alerg. Astma Immun.* 1996; 1: 20-24.
8. Krych K., Szwankowska R., Bręborowicz A. i wsp.: Częstość występowania chorób układu oddechowego i chorób alergicznych u dzieci w wieku 2, 8 i 15 lat. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2004; 72: 301.
9. Kubik M., Grzelewska-Rzymowska I., Kardas-Sobantka D.: Częstość występowania chorób atopowych wśród dzieci i młodzieży oraz określenie najsilniejszych czynników ryzyka ich rozwoju. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2004; 17: 220-224.

*Dalszy ciąg piśmiennictwa znajduje się na stronie 168.*

*Dalszy ciąg piśmiennictwa do pracy Iwony Grzelewskiej-Rzymowskiej i wsp. pt. „Testy czynności płuc i nadreaktywność oskrzeli w astmie” ze strony 151.*

10. van Schayck C.P., Chavannes N.H.: Detection of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Eur. Respir. J.* 2003; 39: 16s-22s.
11. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report Publication No 02-3659, 2002.
12. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M. i wsp.: Asthma and wheezing in the first six years of life. *The Group Health Medical Associates. N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 133-138.
13. Szmidt M., Kosiński S.W., Grzelewska-Rzymowska I., Rożniecki J.: Psychogenic laryngeal dysfunction – a pseudo-asthmatic syndrome. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1994; 91: 223-226.
14. Hannaway P.J., Hopper G.D.: Cough variant asthma in children. *JAMA* 1982; 247: 206-208.
15. Zalecenia PTFP dotyczące wykonywania badań spirometrycznych. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2004; supl. 2: 72.
16. Zagdańska R., Kroczyńska-Bednarek J., Grzelewska-Rzymowska I.: Wpływ salbutamolu podawanego w nebulizacji oraz przez aplikator typu MDI na wentylację płuc u chorych na stabilną postać astmy. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1999; 67 supl. 1: 150A.
17. 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.
18. Kroczyńska-Bednarek J., Grzelewska-Rzymowska I., Tyminska K.: Nieswoista nadreaktywność oskrzeli u chorych na sezonową astmę oskrzelową obserwowanych przez dwa kolejne lata. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1997; 97: 216-223.
19. Obase Y., Shimoda T., Mitsuta K. i wsp.: Correlation between airway hyperresponsiveness and airway inflammation in a young adult population: eosinophil, ECP, and cytokine levels in induced sputum. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001; 86: 304-310.
20. Grzelewska-Rzymowska I., Kroczyńska-Bednarek J.: Nadreaktywność oskrzeli i nieswoiste testy prowokacji dooskrzelowej w diagnostyce astmy. *Terapia* 2004; 11: 16-22.
21. Koh Y.Y., Lee M.H., Kim C.K. i wsp.: A familial predisposition in bronchial hyperresponsiveness among patients with allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102 (cz. 1): 921-926.
22. Prieto L., Berto J.M., Gutierrez V.: Airway responsiveness to methacholine and risk of asthma in patients with allergic rhinitis. *Ann. Allergy* 1994; 72: 534-539.
23. Crimi E., Spanevello A., Neri M. i wsp.: Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 4-9.
24. Tyminska K., Kwiatkowska S., Zięba M. i wsp.: Ocena związków między klinicznym przebiegiem ciężkiej astmy oskrzelowej a wskaźnikiem wentylacji. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2000; 9: 653-655.
25. Pietrzakowicz M., Kroczyńska-Bednarek J., Grzelewska-Rzymowska I.: Nadreaktywność oskrzeli, całkowite stężenie IgE oraz stężenie sICAM-1 i TNF- $\alpha$  w surowicy chorych na sezonowy alergiczny nieżyt nosa. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2002; 70 supl. 1: 128.
26. Szefer S., Weiss S., Tonascia J.: Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *The Childhood Asthma Management Program Research Group. N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1054-1063.