

Nadreaktywność oskrzeli – patogeneza i diagnostyka

Bronchial hyperresponsiveness – pathogenesis and diagnostics

URSZULA BERNACKA-PARZYCH, ROMAN SKIEPKO, ZIEMOWIT ZIĘTKOWSKI, ANNA BODZENTA-ŁUKASZYK

Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Streszczenie

Nadreaktywność oskrzeli to nadmierna reakcja skurczowa na różne bodźce swoiste i nieswoiste, które u osoby zdrowej nie wywołują takiej odpowiedzi. Nadreaktywność oskrzeli można potwierdzić u 3 do 15% populacji ogólnej i nie jest ona objawem wyłącznie chorób układu oddechowego. Patogeneza nadreaktywności oskrzeli jest odmienna w różnych stanach chorobowych. Nadreaktywność oskrzeli można oceniać wykonując próby prowokacyjne. W praktyce klinicznej posługujemy się metodami bezpośrednimi (test nieswoistej prowokacji oskrzeli z metacholiną) i metodami pośrednimi (test wysiłkowy).

Słowa kluczowe: nadreaktywność oskrzeli, astma, metody bezpośrednie, metody pośrednie

Summary

Bronchial hyperresponsiveness is an excessive bronchospasm reaction for different specific and nonspecific stimuli, which do not cause this reaction in a healthy person. Bronchial hyperresponsiveness concerns from 3 to 15% of general population and is not a symptom only for airways diseases. Pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness is distinct in different clinical states. Bronchial hyperresponsiveness is evaluated by using provocation tests. In medical practice we use direct methods (nonspecific provocation bronchial test with metacholine) and indirect methods (exercise test).

Keywords: bronchial hyperresponsiveness, asthma, direct methods, indirect methods

© Alergia Astma Immunologia 2011, 16 (3): 132-138

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 26.04.2011

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr hab. med. Ziemowit Ziętkowski

Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

ul. Skłodowskiej 24A, 15-276 Białystok

tel.: (85) 746 8523

e-mail: z.zietkowski@wp.pl

Nadreaktywność oskrzeli

Nadreaktywnością oskrzeli (*bronchial hyperresponsiveness* - BHR) określa się ich nadmierną reakcję skurczową na różne bodźce swoiste i nieswoiste, które u osoby zdrowej nie wywołują takiej odpowiedzi [1]. Wśród czynników wywołujących BHR wyróżnia się bodźce fizyczne, chemiczne i farmakologiczne [1]. Nie jest istotny rodzaj bodźca wywołującego skurcz oskrzeli, a czas trwania narażenia, stężenie, temperatura oraz natężenie czynników fizycznych i chemicznych charakteryzujących dany czynnik [1].

BHR to częste zjawisko w populacji ogólnej, związane z większym ryzykiem rozwoju chorób układu oddechowego. BHR nie jest objawem patognomicznym dla chorób układu oddechowego.

Liczne dane wskazują na płęć żeńską, jako czynnik wyższego ryzyka wystąpienia BHR. Związane jest to z mniejszą pojemnością płuc, większą wrażliwością cholinergiczną oraz odmiennym wpływem hormonalnym. Stwierdzono także większą wrażliwość kobiet na czynniki środowiskowe, m.in. narażenie na opary gazu ziemnego używanego w kuchniach. Kolejny czynnik stanowi wiek. Największa BHR jest obserwowana w skrajnych grupach wiekowych, u dzieci i u osób starszych [2].

W tabeli I przedstawiono choroby oraz czynniki mające wpływ na rozwój nadreaktywności oskrzeli lub z nią związane [3,4].

Patogeneza nadreaktywności oskrzeli jest odmienna w różnych stanach chorobowych.

Patogeneza BHR w astmie

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, w której uczestniczy wiele komórek i substancji przez nie uwalnianych. Przewlekłemu zapaleniu towarzyszy nadreaktywność oskrzeli, prowadząca do nawracających epizodów świszczącego oddechu, duszności, ściskania w klatce piersiowej i kaszlu, występujących zwłaszcza w nocy lub nad ranem. Epizodom tym towarzyszy zwykle rozlane zmienne ograniczenie przepływu powietrza w płucach, często ustępujące samoistnie lub pod wpływem leczenia [5].

W procesie zapalnym wiodącą rolę odgrywają komórki tuczne, eozynofile, neutrofile oraz limfocyty Th2. Pobudzone limfocyty Th2 wytwarzają prozapalne cytokiny, takie jak interleukina 4 (IL-4), IL-5 i IL-13. Cytokiny, uwolnione z pobudzonych limfocytów Th2, wpływają na komórki obecne w płucach, stymulując je do wytwarzania kolejnych cytokin, chemokin, autakoidów, takich jak: eotaksyna, RANTES, IL-1,

leukotrieny i histamina. Cytokiny, m. in. IL-5, IL-13, IL-9, które pojawiają się w tzw. reakcji późnej, są przyczyną BHR i przewlekłego przebiegu astmy. IL-9 jest czynnikiem wzrostowym komórek tucznych i czynnikiem stymulującym uwalnianie IgE z limfocytów B [6].

Podłożem czynnościowym wyżej wymienionych objawów jest obturacja dróg oddechowych, która jest spowodowana skurczem mięśni gładkich, obrzękiem błony śluzowej oskrzeli, tworzeniem czopów śluzowych, a z biegiem czasu także przebudową ściany oskrzeli. BHR jest charakterystycznym zaburzeniem czynnościowym w astmie. Według różnych danych występuje u 90-100% chorych w objawowym okresie choroby i u 50-80% pacjentów w okresie remisji [3].

BHR u tego samego pacjenta może wykazywać zmienny stopień nasilenia. Wykazano, że znamienne nasila się w warunkach ekspozycji alergenowej, w okresie infekcji (zarówno bakteryjnej jak i wirusowej) oraz we wczesnym okresie poinfekcyjnym [1].

Stopień BHR koreluje z ciężkością przebiegu astmy i dobową zmiennością wartości szczytowego przepływu wydechowego [3].

Mechanizmy nadreaktywności oskrzeli nie są w pełni poznane. Składowymi kształtującymi BHR są: nadmierny skurcz mięśni gładkich oskrzeli, naciek mięśni gładkich oskrzeli komórkami tuczными i ich aktywacja (stopień nacieczenia komórkami tuczными dodatkowo koreluje ze stopniem BHR w nieswoistej próbie prowokacyjnej z histaminą), pogrubienie ścian dróg oddechowych, wskutek obrzęku i zmian strukturalnych, oraz uszkodzenie nabłonka oddechowego [1]. Brooks i wsp. opisali zespół odczynowej/reaktywnej dysfunkcji dróg oddechowych (RADS) spełniający wszystkie kryteria

astmy, powstający po masywnej, jednorazowej ekspozycji na substancje toksyczne u osób uprzednio zdrowych. Jest to przykład astmy i nadreaktywności oskrzeli nabytej po jednorazowym "urazie" nabłonka oddechowego, np. czynnikami związanymi z pracą zawodową [7].

Bodźcami prowadzącymi do uszkodzenia nabłonka oddechowego oraz rozwoju BHR mogą być czynniki związane z zanieczyszczeniem powietrza atmosferycznego (SO₂, NO₂, O₃, dym tytoniowy), zakażenia wirusowe, bakteryjne, alergeny wziewne oraz niealergenowa degranulacja komórki tucznej z uwolnieniem mediatorów (wysiętek fizyczny, hiperwentylacja zimnym powietrzem) [1].

Istotne znaczenie ma zaburzenie neuroregulacji. Drogi oddechowe unerwione są przez układ adrenergiczny (receptory β₂), cholinergiczny (receptory muskarynowe M₂) oraz przez tzw. włókna nieadrenergiczne i niecholinergiczne (*non-adrenergic non-cholinergic*, NANC). Odśrończenie zakończeń nerwowych NANC skutkuje uwalnianiem neuropeptydów (substancji P, neuropeptydu A) [3]. Taka reakcja obronna może wystąpić zarówno u osób zdrowych, jak i chorych na astmę. Wyłączenie nerwu błędnego przez zastosowanie atropiny i jej pokrewnych powoduje zmniejszenie BHR. Wzrost stężenia bradykininy zwiększa BHR, co obserwujemy u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, które zmniejszają jej metabolizm [1].

Patogeneza BHR w chorobie refluksowej przełyku

Patogeneza BHR w chorobie refluksowej przełyku jest złożona i nie do końca poznana.

Jedną z koncepcji BHR stanowi teoria mechanicznego zarzucania treści żołądkowej do drzewa oskrzelowego,

Tabela 1. Choroby oraz czynniki mające wpływ na nadreaktywność oskrzeli lub z nią związane [3,4]

Choroby
– astma
– choroba refluksowa przełyku
– zapalenie zatok obocznych nosa
– lewokomorowa niewydolność serca
– choroby atopowe - atopowe zapalenie skóry, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa
– przewlekła obturacyjna choroba płuc
– infekcje wirusowe (głównie wirus RSV) oraz bakteryjne układu oddechowego
– mukowiscydoza
– sarkoidoza
– zakażenie wirusem HIV oraz AIDS
– narażenie na dym tytoniowy
– choroba Crohna
Substancje chemiczne
– inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę
– blokery receptorów β ₂
– niesteroidowe leki przeciwzapalne
– antybiotyki i chemioterapeutyki: penicylina, wziewna pentamidyna, sulfamid
– rentgenowskie środki cieniujące, gadolina, jod
– kodeina, tiopental
– leki zwiotczające mięśnie
– surowice i szczepionki

tw. mikroaspiracja, która jest powodem mediatorowego i neurogennego zapalenia błony śluzowej oskrzeli oraz ich nadreaktywności [8,9].

Teoria nerwowa wskazuje na potencjalny związek między odruchem nerwowym a reakcją oskrzelową. Podrażnienie dolnego odcinka przętyku prowadzi do odruchu nerwowego ze strony układu cholinergicznego odpowiadającego za skurcz oskrzeli. Istotną rolę odgrywa podrażnienie receptorów C, powodujące powstanie odruchu kaszlowego, zmiany parametrów wentylacyjnych, a także zwiększone wydzielanie śluzu i skurcz oskrzeli, aż do zapalenia, a w konsekwencji do nadreaktywności [10,11].

Według teorii zapalenia neurogenego wysokie stężenie jonów wodorowych w ścianach dróg oddechowych może aktywować subpopulację głównych neuronów czuciowych, tzw. wrażliwych na kapsaicynę. W swoich zakończeniach zawierają one neuropeptydy takie jak substancja P i neurokinina A. Protyny otwierają zależne od kapsaicyny kanały jonowe, które przepuszczają jony sodu, potasu i wapnia, a tym samym zapoczątkowują rozprzestrzenianie się potencjału czynnościowego, antydromową depolaryzację wzdłuż włókien kolateralnych i uwolnienie neuropeptydów z żyłkowatości włókien nerwowych. Uwolnienie tachykinin (substancji P i neurokininy A) pobudza receptory NK1 i NK2, czego efektem jest wyciszenie protein w postkapilarnych włośniczkach, adhezja leukocytów do endotelium, aktywacja komórek zapalnych i rozszerzenie tętniczek. W drogach oddechowych tachykininy powodują również podrażnienie błony śluzowej nosa, skurcz mięśni gładkich tchawicy i oskrzeli, kaszel. Stymulują też sekrecję gruczołów surowiczo-śluzowych i zwiększają reaktywność oskrzeli [11,12].

Patogeneza BHR w zapaleniu zatok obocznych nosa

Przewlekłe zapalenie zatok obocznych nosa występuje u 40-60% pacjentów chorych na astmę i wpływa na parametry wentylacyjne płuc oraz objawy kliniczne z dolnych dróg oddechowych [13]. Mechanizmami potencjalnie odpowiedzialnymi za BHR są: spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, upośledzenie oddychania przez nos (zmuszające do oddychania przez usta dużymi objętościami zimnego i suchego powietrza) oraz tzw. odruch nosowo-oskrzelowy, w którym układ cholinergiczny może być bezpośrednio pobudzany poprzez receptory, znajdujące się w zatokach i/lub pośrednio przez receptory nosogardła [14].

Patogeneza BHR w chorobach serca

Nadreaktywność oskrzeli obserwuje się w wybranych chorobach serca, do których zaliczamy: niewydolność lewokomorową, wady zastawki mitralnej oraz dławicę odmienną (Prinzmetal) [15].

U pacjentów z dławicą odmienną zarówno tętnice wieńcowe, jak i drogi oddechowe reagują nadreaktywnością na pobudzenie receptorów muskarynowych układu cholinergicznego [15].

W wadach zastawki mitralnej rozważa się kilka mechanizmów prowadzących do BHR, która powiązana jest z zastojem w krążeniu płucnym i geometrycznym zwężeniem dróg

oddechowych, na który składają się: obrzęk błony śluzowej oskrzeli, rozszerzenie naczyń płucnych i histologiczna przebudowa dróg oddechowych [16]. Podłożem przebudowy i obturacji końcowych dróg oddechowych jest przewlekły zastój w krążeniu płucnym, który stymuluje proliferację fibroblastów i histiocytów w ścianach dróg oddechowych [17]. BHR jest zależna od wpływu nerwu błędnego na oskrzela, która powiązana jest z receptorami J i/lub płucnymi włóknami typu C zlokalizowanymi w tkance śródmiąższowej. Zastój w krążeniu płucnym stymuluje receptory J i tym samym może zwiększać napięcie nerwu błędnego [18].

Uwagę zwraca dziesięciokrotny wzrost krążących prostaglandyn I₂ i E₂ u chorych z zastoinową niewydolnością krążenia. Prostaglandyny te mogą wywołać skurcz oskrzeli przy udziale nerwu błędnego [19].

Metody oceny nadreaktywności oskrzeli

Wyrazem nadreaktywności oskrzeli są objawy ze strony układu oddechowego takie jak: kaszel, świsty i duszność.

BHR oceniamy, posługując się próbami prowokacyjnymi. W praktyce klinicznej wykorzystujemy metody bezpośrednie i pośrednie. W metodach bezpośrednich skurcz jest wynikiem bezpośredniego pobudzenia odpowiednich receptorów na włóknach mięśniowych [1]. W metodach pośrednich do skurczu oskrzeli dochodzi przez degranulację komórek tucznych pod wpływem czynnika lub substancji, która uwalnia mediator, powodujące skurcz mięśni gładkich oskrzeli [1]. Metody pośrednie są bardziej swoiste dla astmy. Metody bezpośrednie cechują się większą czułością w identyfikacji BHR.

W tabeli II przedstawiono podział bodźców stosowanych do oceny BHR [1,20].

Wskazania do wykonania testów prowokacyjnych obejmują:

- diagnostykę i ocenę stopnia nasilenia astmy, potwierdzenie remisji, orzecznictwo, kaszel na tle alergicznym, podejrzenie zaburzeń ruchomości krtani
- monitorowanie lub ocenę skuteczności leczenia astmy
- badanie reaktywności oskrzeli u osób z innymi niż astma klinicznymi postaciami alergii
- badania kwalifikacyjne przed podjęciem zatrudnienia
- badania epidemiologiczne

Przeciwwskazania bezwzględne obejmują [21]:

- ciężkie zaburzenia wentylacji FEV₁ < 50% w.n. lub < 1,0 l
- niewydolność wieńcowa lub/i udar w ciągu ostatnich 3 miesięcy
- niekontrolowane nadciśnienie (mmHg) skurczowe > 200 lub rozkurczowe > 100
- tętniak aorty

Przeciwwskazania względne obejmują [21]:

- umiarkowane ograniczenie wentylacji FEV₁ < 60% w.n. lub < 1,5 l [22]
- niemożność wykonania badania spirometrycznego
- ciążę i okres karmienia piersią

- stosowanie inhibitorów cholinesterazy (*miastenia gravis*)
- niezdolność badanego do zrozumienia procedur i współpracy w badaniu

Wykonanie testów oceniających BHR wymaga przygotowania pacjenta, odstawienia leków wpływających na BHR lub niewłączenia ich do leczenia przed przeprowadzeniem diagnostyki.

W tabelach III i IV przedstawiono leki wpływające na BHR [21].

Dodatni wynik testu może wystąpić u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i u osób palących papierosy z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [23]. 30 % pacjentów z wywiadem alergicznego nieżytu nosa, nie chorujących na astmę, ma graniczną nadreaktywność oskrzeli. Fałszywie ujemne wyniki

Tabela II. Podział bodźców służących do oceny BHR [1]

Bodźce pośrednie	Bodźce bezpośrednie
wysiłek fizyczny	metacholina (pobudza receptory muskarynowe)
roztwory hiperosmotyczne	histamina (pobudza postsynaptyczne receptory H ₁ , H ₂ , H ₃)
roztwory hipoosmotyczne (mgła)	karbachol
zimne powietrze	leukotrien D ₄
suche powietrze	prostaglandyna D ₂
mannitol	prostaglandyna F _{2α}
monofosforan adenozy (AMP)	
ozon (O ₃)	
dwutlenek siarki (SO ₂)	
kwas acetylosalicylowy i NLPZ	
powietrze wzbogacone w CO ₂ - EVH	
kapsaicyna	
polimyksyna B	
inhibitory ACE	
propranolol	
tachykininy	
bradykininy	
endotoksyny (LPS)	

Tabela III. Czynniki i leki zmniejszające BHR [17]

Rodzaj czynnika	Minimalny czas przerwy między ostatnią dawką a badaniem
– doustne glikokortykosteroidy	– 30 dni
– wziewne glikokortykosteroidy	– 2 tygodnie
– albuterol, salbutamol, fenoterol (wziewne β ₂ mimetyki krótko działające)	– 8 godzin
– salmeterol, formoterol (wziewne β ₂ mimetyki długo działające)	– 48 godzin
– bromek ipratropium (wziewny nie wybiórczy antagonist receptorów muskarynowych)	– 24 godziny
– tiotropium	– 7 dni
– teofilina	– 12 godzin
– średniodługo działająca teofilina	– 24 godziny
– długo działająca teofilina	– 48 godzin
– standardowe doustne β ₂ mimetyki	– 12 godzin
– długo działające doustne β ₂ mimetyki	– 24 godziny
– leki przeciwleukotrienowe	– 24 godziny
– hydroksyzyna, cetyryzyna	– 3 doby
– kawa, herbata, coca-cola, czekolada	– w dniu badania

Tabela IV. Czynniki zwiększające BHR [17]

Rodzaj czynnika	Czas trwania zwiększonej BHR
– narażenie na alergeny środowiskowe	– 1-3 tygodnie [17]
– narażenie na czynniki uczulające w miejscu pracy	– miesiące [18,19]
– infekcje układu oddechowego	– 3-6 tygodni [20,21]
– zanieczyszczenia środowiskowe	– 1 tydzień [22]
– środki chemiczne	– dni/miesiące [23]
– dym tytoniowy	– kilka godzin [24]

występują rzadziej niż fałszywie dodatnie i mogą wystąpić u pacjentów:

- przyjmujących leki przeciwzapalne hamujące nadreaktywność oskrzeli (glikokortykosteroidy)
- bez objawów w czasie badania, poza okresem ekspozycji alergenowej [25]
- u których BHR jest wywoływana swoistym alergenem lub czynnikiem drażniącym na przykład w miejscu pracy [26].

Metody bezpośrednie oceny nadreaktywności oskrzeli

Próba z metacholiną jest dobrze udokumentowaną i najczęściej używaną metodą do oceny nadreaktywności oskrzeli. Najczęstszym klinicznym wskazaniem do jej wykonania jest diagnostyka astmy. Opracowano rozmaite protokoły badania oparte na różnych sposobach dozowania metacholiny przy użyciu różnego typu nebulizatorów. Wytyczne ATS proponują dwa wystandaryzowane protokoły: metodę dwóch minut swobodnego oddychania oraz metodę dozymetryczną pięciu oddechów. W trakcie badania, w celu uniemożliwienia rozcięcia inhalowanego roztworu (powietrzem wdychanym przez nos), pacjent powinien mieć założony zacisk na nos [21].

Metoda dwóch minut swobodnego oddychania

Do przeprowadzenia próby używa się 10 stężeń metacholiny (0,03; 0,06; 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16 mg/ml). Możliwe jest przeprowadzenie wersji skróconej. Każdorazowo do nebulizatora podaje się 3 ml roztworu. Przepływomierz generuje aerosol o przepływie 0,13 ml/min +/- 10%. Nebulizator generuje aerosol o średniej wielkości cząsteczek w przedziale 1,0-3,6 µm. Najczęściej stosowany jest nebulizator Wighta, który generuje bardzo małe cząsteczki aerosolu, z czego prawie 80% wytworzonego aerosolu stanowi frakcję oddechową. Frakcja oddechowa definiowana jest jako aerosol zawierający cząstki o średnicy poniżej 5 µm, które, wdychane przez ustnik, powinny docierać do dróg oddechowych poniżej strun głosowych. W tej metodzie dokładnie 0,089 ml roztworu metacholiny powinno zdeponować się poniżej strun głosowych. Zanim przystąpimy do właściwego badania, wykonujemy badanie spirometryczne, do którego będziemy odnosić wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) z przeprowadzanej próby. Badany oddycha swobodnie (na poziomie objętości oddechowej) przez ustnik przez dwie minuty. Od tego momentu po 30 i 90 sekundach wykonujemy badanie spirometryczne. Aby uzyskać optymalny dla pacjenta wynik FEV1, konieczne może być przeprowadzenie kilku manewrów oddechowych, nie więcej jednak niż 3 – 4 po każdym stężeniu. Powinny być one wykonane w ciągu 3 minut. Aby uzyskać kumulacyjne stężenie metacholiny w drogach oddechowych na względnie stałym poziomie, czas pomiędzy kolejnymi stężeniami powinien wynosić maksymalnie 5 minut. Te same manewry powtarza się przy kolejno wzrastających stężeniach. Badanie kończymy, jeżeli wartość wyjściowego FEV1 obniży się o 20%. Wynik końcowy podajemy jako PC20 FEV1, czyli stężenie metacholiny powodujące spadek FEV1 o 20%. W zależności od stężenia metacholiny, powodującego spadek FEV1 o 20%, nadreaktywność oskrzeli określamy jako: średnio ciężką/ciężką (PC20 poniżej 1 mg/ml), łagodną (PC20 pomię-

dzy 1 a 4 mg/ml), graniczną (PC20 pomiędzy 4 a 16 mg/ml). Próbę metacholinową uznajemy za ujemną, gdy PC20 FEV1 wynosi powyżej 16 mg/ml [21].

Próba pięciu głębokich oddechów przy użyciu dozymetru

Technika wykonania tej próby polega na głębokim i powolnym wdechu, trwającym około 5 sekund, a następnie utrzymaniu fazy wydechu przez kolejne 5 sekund, osiągając całkowitą pojemność płuc. Próba trwa dwie minuty, w czasie których wykonuje się maksymalnie pięć manewrów oddechowych. Pomiaru FEV1 dokonujemy w 30 i 90 sekund po piątym manewrze oddechowym. Dozometr jest to urządzenie, które dostarcza z nebulizatora 0.009 mL aerozolu w czasie 0,6 sekundy fazy wdechu. Powszechnie używany jest nebulizator 646 DeVilbiss, który generuje cząsteczki wielkości 5 µm. Do nebulizatora podajemy po 2 ml roztworu o różnych stężeniach metacholiny: 0,0625; 0,25; 1; 4; 16 mg/ml. Frakcja oddechowa wynosi 0.032ml [21].

Porównując frakcje oddechowe obu protokołów, metoda swobodnego oddechu powinna powodować skurcz oskrzeli przy niższych stężeniach metacholiny, czego nie obserwujemy. Może to być związane z szybkim metabolizowaniem metacholiny. Metoda dwóch minut zapewnia przynajmniej 2,5 minutową różnicę czasu między początkiem inhalacji a pierwszym pomiarem FEV1. W metodzie pięciu oddechów czas między inhalacją a pomiarem jest zdecydowanie krótszy. Poza tym wiele cząsteczek przy użyciu nebulizatora Wrigta może być wydychanych lub być zdeponowanych w pęcherzykach płucnych, skąd nie wywoła skurczu oskrzeli. Wreszcie logarytmiczny wzrost dawki wywołałby małą różnicę w depozycji w drogach oddechowych, które byłyby trudne do wykrycia. W technice pięciu oddechów powtarzające się manewry oddechowe mogą powodować zwężenie lub całkowite zamknięcie dróg oddechowych [21].

Cockroft i wsp. porównali obydwie metody w grupie pacjentów z objawową astmą. Przy użyciu metody dozymetrycznej PC20 osiągnięto przy dwukrotnie wyższych stężeniach niż w przypadku metody spokojnych oddechów (PC20: 2,4 mg/ml vs 1,3 mg/ml). Większa różnica była w grupie pacjentów z łagodną BHR (PC20 powyżej 1 mg/ml) w porównaniu z grupą pacjentów ze średnio ciężką BHR (poniżej 1 mg/dl). U trzech pacjentów z łagodną astmą i łagodną BHR, poddanych protokołowi swobodnego oddechu osiągnięto PC20 przy 1,9 do 4,3 mg/ml. U tych samych pacjentów, stosując metodę pięciu głębokich oddechów, otrzymano prawidłową reaktywność oskrzeli (PC20 powyżej 32 mg/ml). Metoda swobodnego oddychania, która naraża badanego na dwukrotnie większe ilości kolejnych stężeń aerosolu, powoduje dwukrotnie większą odpowiedź. Metoda pięciu głębokich oddechów, poprzez osiągnięcie całkowitej pojemności płuc, może hamować reaktywność u niektórych pacjentów z astmą [27].

Effekt działania różnych bodźców zależy od poziomu dróg oddechowych, do których docierają cząsteczki wdychanego aerosolu. Cząsteczki ogrzanego powietrza docierają do wąskich oskrzeli na poziomie segmentarnym, podczas gdy metacholina dociera do oskrzeli położonych dystalnie.

W kilku badaniach udowodniono wyższą czułość badania, jeśli wdychane było zimne i suche powietrze, w porównaniu do wdychania wyłącznie suchego. W przypadku metacholiny i histaminy efekt jest porównywalny i obecnie te właśnie substancje są najczęściej wykorzystywane do oceny nadreaktywności oskrzeli.

System prowokacji aerozolem przy użyciu metody jednego stężenia (APS-CS)

APS jest metodą, w której dawka podawanej metacholiny zależy od jej stężenia, czasu efektywnej nebulizacji, zależnego od głębokości wdechu i siły nebulizatora. APS dostarcza wzrastające dawki metacholiny, bazując na roztworze o stałym stężeniu (optymalne jest stężenie 16 mg/ml). Zaletą tej metody jest uniknięcie błędu związanego z rozcieńczaniem oraz zaoszczędzenie czasu, związanego z przygotowaniem roztworów. W tej metodzie pacjenci wykonują wolne, głębokie wdechy z maksymalnym przepływem poniżej 0.5 l/s. APS tak jest skalibrowany, aby generować dawkę 160 mg/min i cząsteczki wielkości 3,2 μ m. Dawki metacholiny wzrastają według schematu: 0,01; 0,1; 0,4; 0,8; 1; 6 mg. Dwie minuty po każdej inhalacji mierzymy wartość FEV1. Wynik końcowy podajemy jako PD20FEV1, czyli dawkę metacholiny powodującą spadek FEV1 o 20%. W zależności od dawki metacholiny powodującej spadek FEV1 o 20% nadreaktywność oskrzeli określamy jako: średnio ciężką/ciężką (PD20 poniżej 0,3 mg), łagodną (PD20 od 0,3 do 0,6 mg), graniczną (PD20 od 0,6 do 1,0 mg), prawidłową (PD20 powyżej 1 mg) [28].

Metody pośrednie

Najczęściej wykorzystywaną metodą pośrednią do oceny nadreaktywności oskrzeli jest test wysiłkowy. Wpływ wysiłku na stan dróg oddechowych jest wielokierunkowy. Intensywny wysiłek powoduje wdychanie większych ilości zimnego, suchego powietrza i utratę ciepła z błony śluzowej układu oddechowego [29]. Dochodzi do zmian osmolarności w powierzchniowej warstwie dróg oddechowych, aktywacji komórek nabłonkowych i mastocytów oraz uwolnienia mediatorów prz zapalnych [29,30].

Zimne powietrze pobudza receptory cholinergiczne, powodując zwiększenie napięcia ściany oskrzeli i wydzielanie śluzu. Wdychanie zimnego powietrza powoduje skurcz naczyń płucnych, po którym następuje wtórne, reaktywne przekrwienie, ogrzanie dróg oddechowych, z zastojem krwi w naczyniach oskrzelowych, obrzękiem i dalszym zwężeniem dróg oddechowych [31].

Przeciwwskazania do zastosowania testu wysiłkowego są takie same jak w przypadku metod bezpośrednich. Nie zaleca się wykonywania testu wysiłkowego u pacjenta z niestabilną chorobą wieńcową, ciężkimi zaburzeniami rytmu oraz zmianami stawowymi uniemożliwiającymi jego wykonanie.

Test wysiłkowy przeprowadza się na bieżni lub cykloergometrze rowerowym. Badanie powinno być wykonane w warunkach standardowych, w temperaturze otoczenia 20-25°C, przy niskiej względnej wilgotności powietrza (40-50 %) i zawartości wody we wdychanym powietrzu do

10 mg/l. Pacjent nie powinien wykonywać intensywnego wysiłku fizycznego w ciągu 4 godzin przed wykonaniem testu. W czasie badania pacjent powinien mieć założony zacisk na nos, aby ograniczyć ogrzanie i zmniejszyć wilgotność wdychanego powietrza [32].

Test na ruchomej bieżni

Według ATS (American Thoracic Society) czas trwania wysiłku powinien wynosić od 6 do 8 minut (ostatnie 4-6 minut z submaksymalnym obciążeniem). Czas trwania testu zależy od wieku pacjenta. Dla dzieci poniżej 12. roku życia czas trwania testu nie powinien przekraczać 6 minut, dla dorosłych i dzieci powyżej 12. roku życia powinien trwać 8 minut [21]. W ciągu pierwszych 2 minut pacjent powinien osiągnąć 80-90% maksymalnej częstości rytmu serca (wyliczonej ze wzoru: 220-wiek pacjenta w latach) lub 40-60% maksymalnej wentylacji dowolnej (wyliczonej ze wzoru FEV1x35). Masa ciała, płeć, wiek, wydolność fizyczna powinny być brane pod uwagę przy dostosowywaniu obciążenia i częstości rytmu serca [21].

Test na cykloergometrze rowerowym

W pierwszej minucie jazdy natężenie pracy powinno wynosić 60% maksymalnego natężenia, w drugiej 75%, trzeciej 90% a w czwartej 100%. Maksymalne natężenie wylicza się ze wzoru: (53.76xFEV1)-11.07. Test ma wartość diagnostyczną, jeśli trwa od 6 do 8 minut i osiągnięta jest wymagana intensywność [21].

Oba protokoły przeprowadzania testów wysiłkowych cechują się dobrą powtarzalnością. Pomiar FEV1 dokonujemy przed testem oraz 5, 10, 15, 20, 30 minut po wysiłku. Niektórzy badacze dokonują pomiarów również w 1. i 3. minucie. Jeśli FEV1 po 20 minutach osiągnie poziom wyjściowy lub wyższy, to możemy odstąpić od kolejnych pomiarów. Spadek FEV1 o co najmniej 10% uznaje się za wynik dodatni. Według niektórych autorów za kryterium dodatniego wyniku testu uznawany jest spadek FEV1 o co najmniej 10% w dwóch kolejnych punktach pomiarowych. W warunkach swoistych dla określonej dyscypliny sportu, uprawianej przez pacjenta, spadek FEV1 o 15% uznaje się za wynik dodatni [33].

Wysiłkowe próby prowokacyjne wykonywane w warunkach ambulatoryjnych, w których wykorzystuje się przesiewowy test biegowy do rozpoznawania astmy, są wyjątkowo prostym, wydajnym i opłacalnym badaniem.

Stosując jednocześnie dwa czynniki pośrednie, jak wysiłek fizyczny i oddychanie zimnym powietrzem, można zwiększyć czułość badania, przy zachowaniu swoistości na wysokim poziomie [34]. Podobną czułością i swoistością cechuje się badanie z adenozyzną [35, 36]. Test wysiłkowy oraz wentylacja powietrzem wzbogaconym w CO₂ charakteryzują się wysoką swoistością, ale niską czułością w diagnostyce astmy, natomiast próba z metacholiną wysoką czułością i niską swoistością [34].

Podsumowanie

Nadreaktywność oskrzeli jest częstym zjawiskiem w populacji ogólnej i wiąże się z większym ryzykiem rozwoju objawów ze strony układu oddechowego i pogorszenia parametrów

wentylacyjnych płuc. Patogeneza nadreaktywności oskrzeli nie jest do końca poznana, jednakże wiemy, które bodźce są istotnymi i silnymi czynnikami zarówno prowokującymi nadreaktywność oskrzeli, jak i zaostrzającymi nadreaktywność już istniejącą. Do oceny nadreaktywności oskrzeli wykorzystuje się próby prowokacyjne. Najbardziej rozpowszechnione i naj-

częściej wykorzystywane są nieswoiste próby prowokacyjne z metacholiną lub histaminą oraz test wysiłkowy. Wynik próby prowokacyjnej oskrzeli należy zawsze interpretować łącznie z wywiadem, badaniem klinicznym a także wynikami badań alergologicznych.

Piśmiennictwo

- Droszcz W. Astma. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2007.
- Scichilone N, Messina M, Battaglia F, Catalano F, Bellia V. Airway hyperresponsiveness in the elderly: prevalence and clinical implications. *Eur Respir J* 2005; 25: 364-375.
- Plusa T, Jahnz- Różyk K. Nadreaktywność oskrzeli. Medpress Warszawa 2000.
- Światowa strategia rozpoznawania i prewencji astmy. Med. Prakt., wydanie specjalne, 2007, 1.
- Cockroft DW, Davis BE, Todd DC, Smycniuk AJ. Metacholine challenge comparison of two methods. *Chest* 2005; 127: 839-844.
- Brendan J, Canning, Phd. Role of nerves in asthmatic inflammation and potential influence of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med*. 2001; 111(8A): 135-175.
- W. Michael Alberts and Guillermo A do Pico. Reactive airways dysfunction syndrome. *Chest* 1966; 109: 1618-1626.
- Jack CIA, Calverley PMA, Donnelly RJ i wsp. Simltaneous tracheal and esophageal pH measurements in asthmatic patients with gastroesophageal reflux. *Thorax* 1995; 50: 201-204.
- Hunt J.F, Erwin E., Palmer L. I wsp. Expression and activity of pH-regulatory glutaminase in the human airway epithelium. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 265: 101-107.
- Shaker R, Doods WJ, Dantas RO. Coordination of deglutitive glottic closure with oropharyngeal swallowing. *Gastroenterology* 1990; 98: 1478-1484.
- Hamamoto J, Kohrogi H, Kawano O i wsp. Esophageal stimulation by hydrochloric acid causes neurogenic inflammation in the airways of guinea pigs. Reviews mechanisms of reflex bronchoconstriction. *J Appl Physiol* 2001; 91: 2642-2653.
- Maggi CA, Giachetti A, Dey RD, Said SI. Neuropeptides as regulators of airway function: vasoactive intestinal peptide and tachykinins. *Physiol Rev* 1995; 75: 277-322.
- Newman LJ, Platts-Mills TAE, Philips D, Hazen KC, Gross CW. Chronic sinusitis. Relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma, and eosinophilia. *JAMA* 1994; 271: 363-367.
- Settipane GA. Rhino-sino-bronchial reflex. *Immunol Allergy Pract* 1985; 7: 29-32.
- Kageshita T, Nishimura Y, Nakata H i wsp. Bronchial hyperresponsiveness in patients with vasospastic angina pectoris (VSAP) (abstract in English). *Nippon Kyobu Shikkan Gakki Zashi* 1997; 35: 1035-1039.
- Brian K Gehlbach and Eugene Geppert. The Pulmonary Manifestations of Left Heart Failure. *Chest* 2004; 125: 669-682.
- Montani D, Price LC, Dorfmueller P, Achouh L, Jais X, Sitbon O, Musset D, Simonneau G and Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009; 33: 189-200.
- Paintal AS. Mechanism of stimulation of type J pulmonary receptors. *J Physiol* 1966; 203: 511-532.
- Cieślewicz G, Juszczyc G, Foremny J i wsp. Inhaled corticosteroid improves bronchial reactivity and decreases symptoms in patients with mitral stenosis. *Chest* 1998; 114: 1070-1074.
- Joos GF, O'Connor B i wsp. Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003; 21: 1050-1068.
- Guidelines for metaholine and exercise challenger testing-1999. *Am J Respir Care Med*. 2000; 161: 309-329.
- Sterk PJ, Fabbri LM, Qanjer PH, Cockroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, Juniper EF, and Malov JL. Airway responsiveness: standarized challenge testing wiyh pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Statement of the European Respiratory Society *Eur Respir J*. 1993; 6 (Suppl.16): 53-83.
- Fish JE. Bronchial challenge testing. (w) *Allergy: Principles and Practice*. Middleton E (red.) 4th ed. Mosby-Year Book, St. Louis, MO. 1993.
- Fish JE, and Kelley JF. Measurements of responsiveness in broncho-provocation testing. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64: 592-596.
- Boulet LP, Cartier A, Thomson NC, Roberts RS, Dolovich J, Hargreave FE. Asthma and increases in nonallergic bronchial responsiveness from seasonal pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 399-406.
- Allard C, Cartier A, Ghezze H, Malo JL. Occupational asthma due to various agents. Absens of clinical and functional improvement at an interval of four or more years after cessation of exposure. *Chest* 1989; 96: 1046-1049.
- Cockroft DW, FCCP, Davis BE, Told DC, MD; and Smycniuk AJ. Metacholine challenge. Comparison of Two Methods. *Chest* 2005; 127: 839-844.
- Schulze J, Rosewich Martin, Riemer C, Dressler M, Rose MA, Zielten S. Metacholine challenge- Comparison of an ATS protocol to a new rapid single concentration technique. *Respir Med* 2009; 103: 1898-1903.
- Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is... *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 453-459.
- McFadden ER Jr. Exercise-induced asthma. New York, Marcel Dekker, Inc 1999.
- McFadden ER Jr, Nelson JA, Skowronski ME, Lenner KA. Thermally induced asthma and airway drying. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 221-226.
- Dahlén B, O'Byrne PM, Watson RM, Roquet A, Larsen F, Inman MD. The reproducibility and sample size requirements of exercise-induced bronchoconstriction measurements. *Eur Respir J* 2001; 17: 581-588.
- Habby MM, Anderson SD, Peat JK, Mellis CM, Toelle BG, and Woolcock AJ. An exercise challenge protocol for epidemiological studies of asthma in children: comparison with histamine challenge. *Eur Respir J* 1994; 7: 43-49.
- Carlsen KH, Engh G, Mørk M, Schrøder E. Cold air inhalation and exercise-induced bronchoconstriction in relationship to metacholine bronchial responsiveness. Different patterns in asthmatic children with other chronic lung diseases. *Respir Med* 1998; 92: 308-315.
- Avital A, Springer C, Bar Yishay E, Godfrey S. Adenosine, metacholine, and exercise challenges in children with asthma or paediatric chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 511-516.
- Anderson SD, Argyros GJ, Magnussen H, Holzer K. Provocation by eucapnic voluntary hyperpnoea to identify exercise induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med* 2001; 35: 344-347.