

# Stężenie tlenu węgla w powietrzu wydychanym u dzieci z astmą oskrzelową, alergicznym nieżytem nosa i dzieci zdrowych

## Exhaled carbon monoxide in children with asthma, allergic rhinitis and healthy children

JOANNA PERADZYŃSKA<sup>1</sup>, KATARZYNA KRENKE<sup>2</sup>, WITOLD BARTOSIEWICZ<sup>2</sup>, MAREK KULUS<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zakład Epidemiologii WUM, Warszawa

<sup>2</sup> Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieków Dziecięcego WUM, Warszawa

### Streszczenie

**Wstęp.** Tlenek węgla w powietrzu wydychanym (exCO) jest jedną z substancji, których ocena może być wykorzystywana w diagnostyce stanu zapalnego w drogach oddechowych. Jednak wyniki badań oceniających przydatność kliniczną oznaczania stężenia exCO nie są jednoznaczne.

**Cel pracy.** Zaplanowano porównawczą ocenę stężenia exCO u dzieci zdrowych oraz chorujących na astmę oskrzelową i/lub alergiczny nieżyt nosa (ANN), ocenę wpływu leczenia przeciwzapalnego na stężenie exCO w grupie dzieci chorych oraz korelację exCO z wybranymi parametrami badania spirometrycznego w grupie dzieci zdrowych i chorych.

**Materiał i metody.** Do badania włączono 283 dzieci z astmą oskrzelową i/lub ANN oraz 164 dzieci zdrowych, u których wykonano badanie spirometryczne oraz pomiar stężenia exCO.

**Wyniki.** Średnie stężenie exCO wynosiło 2,86 (+/- 1,99 ppm) i 3,67 (+/- 2,96 ppm) odpowiednio u dzieci zdrowych i chorych, obserwowana różnica była istotna statystycznie. W grupie dzieci chorych, leczonych wziewnymi steroidami średnie stężenie exCO było istotnie niższe niż średnie stężenie exCO w grupie dzieci nieleczonych (2,28 +/- 0,95 vs 4,25 +/- 3,31 ppm).

**Wnioski.** Zapalne choroby dróg oddechowych takie jak astma i ANN przebiegają z podwyższonym stężeniem exCO. Stwierdzona różnica pomiędzy stężeniem exCO w grupie chorych dzieci leczonych vs. nieleczonych steroidami pozwala przypuszczać, że leczenie przeciwzapalne prowadzi do zmniejszenia exCO. Być może pomiar exCO mógłby zostać wykorzystany w ocenie nasilenia procesu zapalnego i/lub skuteczności leczenia steroidami. Wykazanie przydatności pomiaru exCO do tych celów wymaga przeprowadzenia kolejnych badań w grupie dzieci z zapalnymi chorobami dróg oddechowych.

**Słowa kluczowe:** tlenek węgla w powietrzu wydychanym, stres oksydacyjny, astma oskrzelowa

### Summary

**Introduction.** Endogenous carbon monoxide is one of the exhaled breath components that can be used in evaluation of inflammatory airway diseases. However, the results of earlier studies on the role of exhaled carbon monoxide (exCO) measurement in management of patients with airway diseases are ambiguous.

**Aim.** The aims of our study were as follows: 1) to compare the concentration of exCO in children with asthma and/or allergic rhinitis and healthy children, 2) to assess the effect of steroid treatment on the exCO and 3) to evaluate the relationship between lung function parameters and exCO.

**Material and methods.** Two hundred eighty three children with asthma and/or allergic rhinitis and 164 healthy controls were included into the study. In all cases spirometry and exCO measurement was performed.

**Results.** Mean exCO concentration was 2.86 (+/- 1.99 ppm) and 3.67 (+/- 2.96 ppm) in healthy children and in children with allergic airways diseases, respectively, and the difference was statistically significant. In children treated with inhaled steroids, mean exCO was significantly lower when compared with steroid-naive asthmatics (2.28 +/- 0.95 vs 4.25 +/- 3.31 ppm).

**Conclusions.** Exhaled CO concentration in inflammatory airways diseases like asthma and allergic rhinitis is elevated. Significant difference between steroid treated and steroid naive children allows to presume that anti-inflammatory treatment decreases exCO concentration. Exhaled CO might be useful in the assessment of airway inflammation and/or efficacy of steroid treatment, but further studies in children with inflammatory airways diseases are needed.

**Keywords:** exhaled carbon monoxide, oxidative stress, bronchial asthma

© *Alergia Astma Immunologia* 2015, 20 (3): 178-184

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 04.05.2015

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr n. med. Katarzyna Krenke

Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieków Dziecięcego WUM  
01-184 Warszawa, ul. Działdowska 1  
tel. 22 4523324, fax 22 4523204  
e-mail: katarzynakrenke@gmail.com

### Wykaz skrótów:

exCO – tlenek węgla w powietrzu wydychanym

HO-1 – hemooxygenaza 1

ANN – alergiczny nieżyt nosa

WUM – Warszawski Uniwersytet Medyczny

FVC – natężona pojemność życiowa

FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa

MEF<sub>50</sub> i MEF<sub>25</sub> – maksymalne przepływy przy 50% i 25% natężonej pojemności życiowej

## WSTĘP

W ostatnich latach, wzrosło zainteresowanie klinicznym wykorzystaniem gazów lotnych zawartych w powietrzu wydychanym takich jak – tlenek azotu, tlenek węgla, węglowodory (etan, pentan) oraz innych mediatorów zapalenia ocenianych w kondensatach powietrza wydychanego [1-4]. Uważa się, że związki te powstają w wyniku toczącego się procesu zapalnego w odpowiedzi na stres oksydacyjny, a więc mogą być dobrym i wczesnym markerem zapalenia [1,2].

Próby wykorzystania pomiaru stężenia tlenu węgla w powietrzu wydychanym (exCO) w ocenie stanu zapalnego w układzie oddechowym wynikają z faktu, iż około 80% endogennego CO usuwane jest przez płuca. Endogenne CO, biliwerdyna oraz jony żelaza powstają w procesie degradacji hemu przy udziale enzymu hemooksygenazy 1 (HO-1) [1,2]. Indukcję HO-1 stymulują produkty stresu oksydacyjnego – oksydanty oraz cytokiny zapalne. W przeprowadzonych do tej pory badaniach wykazano, że pomiar exCO jest procedurą prostą, powtarzalną i możliwą do zastosowania również u dzieci [1-9].

Wyniki badań oceniających przydatność kliniczną oznaczania stężenia exCO w różnych schorzeniach układu oddechowego nie są jednoznaczne. W przypadku astmy oskrzelowej w wielu pracach stwierdzono znamienne podwyższone stężenie exCO, zarówno w przypadku stabilnej astmy, jak i jego wzrost podczas zaostrzeń i w ciężkich postaciach tego schorzenia [10-16]. Podwyższone stężenie exCO stwierdzono także u dzieci i dorosłych z zakażeniem zarówno górnych, jak i dolnych dróg oddechowych [17,18]. Inne publikacje nie potwierdzają jednak tych obserwacji [19-24].

Celem pracy była porównawcza ocena stężenia exCO u dzieci zdrowych oraz dzieci chorujących na astmę oskrzelową i/lub alergiczny nieżyt nosa (ANN). Ponadto, ocena wpływu leczenia przeciwzapalnego na stężenie exCO grupie dzieci chorych oraz korelacje exCO z wybranymi parametrami badania spirometrycznego w grupie dzieci zdrowych i chorych.

## MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto 447 niepalących dzieci obojga płci, w wieku od 6 do 18 lat. Pierwszą grupę stanowiły losowo wybrane, dzieci zdrowe (n=164) spośród uczniów szkół podstawowych (2 ośrodki miejskie oraz 2 wiejskie). W drugiej grupie znalazły się dzieci z astmą oskrzelową i/lub ANN (283, chłopcy - 191) będące pod opieką Poradni Alergologicznej przy Klinice Pneumologii i Alergologii Wieku Dziecięcego WUM. Warunkiem włączenia do badania był czas trwania choroby powyżej 1 roku oraz rozpoznanie astmy oskrzelowej postawione na podstawie objawów, dodatniego testu

provokacji oskrzeli i/lub testu bronchodilatacyjnego. Opierając się na międzynarodowych kryteriach diagnostyki i leczenia astmy, do badania włączono dzieci z astmą łagodną lub umiarkowaną [25]. Za kryterium rozpoznania ANN przyjęto występowanie typowych objawów klinicznych, dodatnie punktowe testy skórne z wziewnymi alergenami sezonowymi i/lub podwyższone stężenie swoistych przeciwciał przeciw tym alergenom w klasie  $\geq 2$ . Wśród dzieci chorych wyróżniono grupę leczoną i nieleczoną steroidami wziewnymi. Do grupy chorych nieleczonych zakwalifikowano dzieci, które nie otrzymywały steroidów w okresie co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania (tab. I). Kryterium wyłączenia stanowiło przebycie ostrej infekcji dróg oddechowych w okresie 1 tygodnia i/lub objawy infekcji w dniu badania. U wszystkich dzieci przeprowadzono badanie podmiotowe (narażenie na bierno palenie tytoniu) i przedmiotowe, wykonywano pomiary wysokości i masy ciała, ocenę krzywej przepływ-objętość oraz stężenia exCO.

## Badanie krzywej przepływ-objętość

Badanie krzywej przepływ-objętość wykonywano spirometrem z głowicą pneumatograficzną (dzieci zdrowe spirometr – Jaeger, Wurtzburg, Niemcy, dzieci chore spirometr ABC Med., Kraków, Polska). Badanie przeprowadzono w pozycji siedzącej, po założeniu zacisku na nos. Analizie poddano następujące parametry: natężoną pojemność życiową (FVC), natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (FEV1), maksymalne przepływy przy 50% i 25% natężonej pojemności życiowej (MEF<sub>50</sub> i MEF<sub>25</sub>), wskaźnik pseudo Tiffeneau – stosunek FVC/FEV<sub>1</sub>. Uzyskane krzywe oceniano pod względem poprawności technicznej według wytycznych *European Respiratory Society* [26]. Wszystkie wyniki poddano standaryzacji według wartości należnych opracowanych przez Williama i wsp. dla populacji dzieci polskich [27]. Za nieprawidłowe uznawano wyniki poniżej dwóch odchyłeń standardowych od należnej wartości średniej dla populacji dzieci zdrowych.

## Oznaczenie tlenu węgla w powietrzu wydychanym

Badanie stężenia exCO wykonywano za pomocą przenośnego aparatu Mini Smokelyzer Bedfont EC50 (Bedfont Scientific Ltd, UK), który wykorzystuje metodę elektrochemiczną. Zakres wartości mierzonych 0-500 ppm (cząstek CO na milion cząsteczek powietrza). Pomiar przeprowadzono przed wykonaniem badania krzywej-przepływ objętość. Każdy pacjent wykonywał maksymalny wydech, maksymalny wdech i zatrzymanie oddechu na poziomie TLC (całkowitej pojemności płuc) na 15 sekund, a następnie spokojny wydech o stałym przepływie (5-6 L/min) do analizatora. Wszystkie dzieci wykonywały wydech z założonym zaciskiem na nos.

Tabela I. Charakterystyka badanych dzieci

	N 447 (279 M)	Wiek Średnia (SD)	Wzrost Średnia (SD)	Waga Średnia (SD)
Zdrowi	164 (88)	11,75 (1,26)	151,82 (9,47)	41,56 (10,1)
Chorzy	283 (191)	12,72 (3,02)	155,64 (17,4)	49,71 (17,4)

## Metody statystyczne

Analizę statystyczną różnic pomiędzy parametrycznymi zmiennymi przeprowadzono za pomocą testu t-Studenta oraz analizy wariancji. Zależności pomiędzy parametrycznymi zmiennymi badano stosując analizę współczynnika korelacji liniowej. Dla zmiennych nieparametrycznych stosowano odpowiednio: test U Mann'a-Whitney'a do oceny różnic pomiędzy grupami, test korelacji Spearmana do badania zależności pomiędzy poszczególnymi parametrami. W każdym przypadku za istotny statystycznie przyjęto poziom  $p \leq 0,05$ .

Badanie zostało zaaprobowane przez Komisję Bioetyczną WUM (KB/76/2001).

## WYNIKI

### Grupa dzieci zdrowych

#### Badanie krzywej przepływ-objętość

W grupie dzieci zdrowych uzyskano następujące średnie wartości SDS  $FEV_1$  -0,95 (+/- 1,34), SDS FVC -1,03 (+/- 1,34) i SDS  $MEF_{50}$  -0,66 (+/- 1,52). W grupie tej uzyskano następujący odsetek wyników nieprawidłowych (< - 2 SDS):  $FEV_1$  17%, FVC 23%,  $MEF_{50}$  14%.

#### Stężenie tlenu węgla w powietrzu wydychanym

Stężenie exCO oceniono w grupie 164 dzieci zdrowych. Średnia dla całej zbadanej populacji dzieci zdrowych wynosiła 2,86 +/- 1,99 ppm.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stężeniem wydychanego CO w grupie chłopców i dziewczynek (odpowiednio 2,98 +/- 2,38 i 2,72 +/-1,42 ppm).

Na podstawie analizy korelacji w grupie dzieci zdrowych stwierdzono znamiennej statystycznie, słabą dodatnią zależność pomiędzy masą i wysokością ciała a stężeniem wydychanego CO: odpowiednio ( $r=0,198$   $p=0,011$ ) oraz ( $r=0,18$   $p<0,021$ ).

Analiza regresji wielokrotnej nie wykazała istotnych statystycznie korelacji stężenia exCO z wybranymi wartościami standaryzowanymi badania krzywej przepływ-objętość – FVC,  $FEV_1$ ,  $MEF_{50}$ .

Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy stężenia exCO w grupie dzieci narażonych i nienarażonych na bierne palenie tytoniu: narażeni exCO 2,77 +/-1,61 ppm; nienarażeni 2,95 +/- 2,31 ppm;  $p = 0,937$ .

### Grupa dzieci chorych

Do grupy dzieci chorych zakwalifikowano 283 pacjentów (191 chłopców). U 172 dzieci (127 chłopców) rozpoznano astmę, u 26 (17 chłopców) ANN, a u 85 (47 chłopców) astmę i ANN. Osiemdziesięciu siedmiu chorych leczonych było wziewnymi steroidami, a 199 nie otrzymywało takiego leczenia.

### Badanie krzywej przepływ-objętość

W grupie dzieci chorych średnie wartości SDS  $FEV_1$ , SDS FVC, SDS  $MEF_{50}$ , SDS  $MEF_{25}$  wynosiły odpowiednio: -1,61 (+/-1,42), -0,72 (+/-1,25), -1,49 (+/-1,69), -1,04 (+/-1,52). W grupie tej uzyskano następujący odsetek wyników nieprawidłowych (< - 2 SDS):  $FEV_1$  39%, FVC 14%,  $MEF_{50}$  36%,  $MEF_{25}$  37,5%. Stwierdzono znamiennej statystycznie różnicę średnich wartości standaryzowanych  $FEV_1$  pomiędzy grupą dzieci leczonych i nieleczonych wziewnymi steroidami, średnie wartości standaryzowane pozostałych parametrów badania krzywej przepływ-objętość nie różniły się istotnie.

### Stężenie tlenu węgla w powietrzu wydychanym

Stężenie tlenu węgla w powietrzu wydychanym oceniono w grupie 283 dzieci chorych. Średnia dla całej zbadanej populacji dzieci chorych wynosiła 3,67 +/- 2,96 ppm.

Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy exCO pomiędzy grupą dziewcząt i chłopców (3,16 +/- 1,68 vs 3,91 +/- 3,39 ppm).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stężeniem exCO pomiędzy grupami chorych z poszczególnymi chorobami (tab. II).

W grupie dzieci leczonych wziewnymi steroidami średnie stężenie exCO było istotnie niższe niż średnie stężenie exCO w grupie dzieci nieleczonych (2,28 +/-0,95 vs 4,25 +/- 3,31 ppm;  $p = 0,000$ ).

Analiza regresji wielokrotnej nie wykazała istotnych statystycznie korelacji exCO z wybranymi wartościami standaryzowanymi badania krzywej przepływ-objętość ( $FEV_1$ , FVC,  $MEF_{25}$ ,  $MEF_{50}$ ) w grupie dzieci chorych.

### Porównanie: grupa dzieci zdrowych i grupa dzieci chorych

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę średnich wartości standaryzowanych badania spirometrycznego ( $FEV_1$ , FVC,  $MEF_{50}$ ). Średnie w grupie dzieci zdrowych były istotnie wyższe ( $p < 0,005$ ).

Stwierdzono znamiennej wyższą średnią exCO w grupie dzieci chorych w porównaniu do grupy dzieci zdrowych (3,68 +/- 2,96 vs 2,86 +/-1,99 ppm;  $p = 0,0000$ ) (ryc. 1).

Porównanie stężeń exCO pomiędzy poszczególnymi podgrupami dzieci chorych (w zależności od rozpoznania) oraz grupą dzieci zdrowych wykazało istotne statystycznie różnice (tab. III, ryc. 2).

Analiza porównawcza exCO w grupie dzieci zdrowych i chorych z uwzględnieniem stosowania leczenia przeciwwziewnego wykazała istotną różnicę pomiędzy grupą dzieci zdrowych i chorych nieleczonych wziewnymi steroidami. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą dzieci zdrowych i leczonych wziewnymi steroidami.

Tabela II. Mediany stężeń exCO w grupie dzieci chorych, podział w zależności od rozpoznania (różnice średnich nieistotne statystycznie)

	N	CO (SD)	
Astma	172	3,76 (3,09)	ANOVA rang Kruskala-Wallisa; $p = 0,4338$
Astma/ANN	85	3,41 (2,78)	
ANN	26	3,88 (2,72)	

## DYSKUSJA

W przeprowadzonym badaniu wykazano, iż stężenie exCO w grupie dzieci z astmą oskrzelową i/lub ANN jest wyższe niż u dzieci zdrowych. Najwyższe stężenia exCO uzyskano w grupie dzieci chorych, u których nie stosowano leczenia przeciwzapalnego. Potwierdzono, że pomiar stężenia exCO jest procedurą prostą, u żadnego z badanych dzieci nie stwierdzono problemów z wykonaniem badania.

Średnie stężenie exCO w grupie dzieci zdrowych wynosiło  $2,86 \text{ ppm} \pm 1,99$ . Wyniki uzyskane przez innych autorów w grupach kontrolnych wahały się od 1,2 do 3,6 ppm. Różnice te mogą wynikać min. z metodologii badań. W niektórych pracach analizowane stężenie exCO uzyskiwano poprzez odejmowanie od zmierzonego stężenia exCO, stężenia CO zawartego w powietrzu atmosferycznym [2,8,28]. W niniejszej pracy analizie poddano bezpośrednio uzyskany wynik. Uznano, że stężenie CO w atmosferze, nieprzekraczające dopuszczalnych norm emisji, nie wpływa istotnie na wynik exCO. Założenie takie przyjęto opierając się na badaniu Parediego i wsp. [21], który stosował podobną metodykę oraz doniesieniu Horvath i wsp. [10], która nie stwierdziła znamiennej różnicy stężenia exCO, po oddychaniu powietrzem atmosferycznym oraz standaryzowaną mieszaniną oddechową nie zawierającą CO.

W grupie dzieci chorych średnie stężenie exCO wynosiło  $3,67 \pm 2,96$  i było istotnie wyższe niż w grupie dzieci zdrowych. Ponadto, analiza w poszczególnych podgrupach dzieci chorych wykazała również znamienne wyższe stężenia exCO w stosunku do dzieci zdrowych.

Podobne wyniki uzyskała Uasuf i wsp., która stwierdziła istotnie wyższe stężenie exCO w grupie 29 dzieci z astmą oskrzelową przewlekłą w stosunku do grupy 40 dzieci zdrowych. Nie wykazała natomiast różnicy pomiędzy grupą dzieci z astmą epizodyczną i grupą kontrolną [13]. Również Paredi i wsp. wykazał znamienne wyższe stężenie exCO w grupie dorosłych chorych z astmą oskrzelową w porównaniu do grupy kontrolnej. Stwierdził on także istotny wzrost exCO po swoistej prowokacji wziewnej u chorych z dodatnią próbą prowokacji, zarówno we wczesnej jak i późnej fazie obserwowanej reakcji [21].

W opublikowanej przez Ylmaz'a i wsp. z 2003 r. pracy, w której grupę badaną stanowiło 117 dzieci z astmą oskrzelową (45 dzieci grupa kontrolna) wykazano znamienne wyższe stężenie exCO w grupie chorych z astmą oskrzelową przewlekłą leczonych wziewnymi steroidami w porównaniu do grupy zdrowych dzieci oraz do grupy dzieci ze świszczącym oddechem związanym z przebytą infekcją wirusową. Autorzy podkreślają również, że u chorych z atopową astmą przewlekłą stwierdza się istotnie wyższe stężenie exCO w porównaniu do grupy bez potwierdzonej atopii [29].

W naszym badaniu najwyższe stężenie exCO uzyskano u dzieci z ANN  $3,88 \pm (2,72)$ . Pomędzy poszczególnymi podgrupami chorych nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic. W podgrupie chorych z astmą oskrzelową

i ANN stężenie exCO było najniższe i wynosiło  $3,41 \pm 2,68$ . Wynik ten wydaje się być zaskakujący, jednak w tej grupie największy odsetek badanych (34,1%) otrzymywał leczenie przeciwzapalne. U chorych z astmą bez ANN stężenie exCO wynosiło  $3,76 \pm 3,09$ , a odsetek leczonych przeciwzapalnie wynosił 30%.

Analiza statystyczna wykazała znamienne różnicę stężeń exCO w podgrupach chorych podzielonych w zależności od stosowanego leczenia przeciwzapalnego. W grupie chorych nieleczonych wziewnymi steroidami stwierdzono istotnie wyższe stężenie exCO w porównaniu do grupy otrzymującej leczenie przeciwzapalne (odpowiednio  $4,25 \pm 3,31$ ;  $2,28 \pm 0,95$  ppm). Jednocześnie nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupą dzieci zdrowych i chorych leczonych. W grupie dzieci chorych, u których stosowano leczenie przeciwzapalne stężenie exCO było nawet niższe niż w grupie dzieci zdrowych. Opierając się na powyższych wynikach wysunięto wniosek, że leczenie przeciwzapalne prawdopodobnie istotnie wpływa na stężenie exCO.

Horvath i wsp. w grupie 37 dorosłych z astmą oskrzelową nieleczonych steroidami stwierdziła znamienne wyższe stężenie exCO w stosunku do grupy kontrolnej. Natomiast porównanie grupy chorych leczonych i zdrowych nie wykazało różnic. Na podstawie tej wysunięto wniosek, iż pomiar exCO u chorych niepalących może być klinicznie przydatnym narzędziem w diagnostyce i monitorowaniu astmy oskrzelowej [10].

Podobne obserwacje przedstawiono w pracy Yamaya i wsp., w której stwierdzono znamienne wyższe stężenie exCO u 20 chorych z ciężką astmą w porównaniu do grupy 20 zdrowych dorosłych oraz grupy 20 chorych z astmą łagodną. Wykazano również znamiennej redukcję stężenia exCO po 4 tygodniach leczenia przeciwzapalnego u chorych z ciężką postacią astmy [14].

Badanie Zanconato i wsp. nie potwierdziło istotnego wpływu leczenia przeciwzapalnego na stężenie exCO. W pracy tej wykazano jednak istotnie wyższe stężenie exCO w grupie chorych z astmą w stosunku do grupy kontrolnej. Autorzy badali stężenie exCO oraz stężenie wydychanego NO w grupie dzieci z atopową astmą oskrzelową w okresie zaostżenia oraz w grupie dzieci zdrowych i stwierdziła istotnie wyższe stężenie obu parametrów w grupie dzieci chorych w badaniu wyjściowym. Po 5 dniowej terapii doustnym steroidem nie zaobserwowano istotnej redukcji stężenia exCO, w przeciwieństwie do stężenia wydychanego NO. Wysunięto wniosek że stężenie exCO jest mniej czułym parametrem oceny nasilenia stanu zapalnego u chorych leczonych przeciwzapalnie [23].

Jesenak i wsp. w opublikowanej w 2014 r. pracy badali stężenie exCO w grupie 241 dzieci z astmą i 75 dzieci zdrowych, ponadto oceniali wpływ takich parametrów jak stopień nasilenia astmy, obecność atopii oraz współistnienie ANN na stężenie exCO. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy wnioskujeją, że exCO można rozważać jako marker

Tabela III. Różnice średnich stężeń exCO w podgrupach dzieci chorych i grupie dzieci zdrowych (test U Manna-Whitney'a)

	ANN (n=26)	Astma (n=172)	ANN+Astma (n=85)
Zdrowi (n=164)	p=0,187	p=0,0005	p=0,0130

zapalenia alergicznego toczącego się w drogach oddechowych, a najsilniejszy wpływ na stężenie exCO ma współistnienie ANN i stopień kontroli astmy [30]. W roku 2010 Zhang i wsp. dokonali metaanalizy prac porównujących stężenie exCO u chorych z astmą oraz osób zdrowych. Do metaanalizy zakwalifikowano 15 badań przeprowadzonych wśród dzieci i dorosłych. W 7. publikacjach grupę badaną stanowiły dzieci, w 7. osoby dorosłe oraz w 1. pacjenci >10 roku życia. Wyniki metaanalizy wykazały, że stężenie exCO jest wyższe u chorych z astmą w porównaniu do osób zdrowych. Ponadto stwierdzono istotnie wyższe stężenie exCO u chorych nieleczonych wziewnymi steroidami w porównaniu do chorych leczonych, a w obydwu tych grupach exCO było istotnie wyższe w stosunku do grupy osób zdrowych [31].

Jak wspomniano we wstępie, istnieją badania, w których nie wykazano istotnie wyższych stężeń exCO w chorobach układu oddechowego. Zetterquist i wsp. w grupie 81 chorych z astmą oskrzelową, mukowiscydozą, ANN oraz 30 niepalących, zdrowych dorosłych i dzieci, nie wykazał istotnych różnic stężenia exCO pomiędzy poszczególnymi podgrupami. Natomiast stężenie wydychanego NO różniło się istotnie [16]. Kong i wsp. ocenił wyjściowe stężenie exCO w grupie chorych z astmą oskrzelową w okresie zaostrzenia oraz po leczeniu, w grupie chorych ze stabilną astmą oskrzelową i grupie zdrowych dorosłych nie wykazując znamienych różnic pomiędzy poszczególnymi podgrupami [19]. Autorzy powyższych prac wnioskuje, że ocena stężenia exCO nie ma wartości diagnostycznej u chorych z astmą.

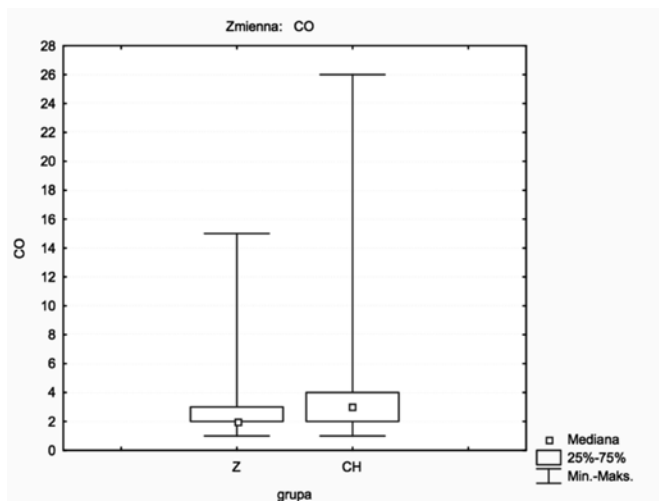
Jednym z celów pracy była ocena korelacji stężenia exCO z wybranymi parametrami krzywej przepływ-objętość. Analiza statystyczna wykazała istotne różnice pomiędzy grupą dzieci zdrowych i chorych. Powyższe wyniki mogłyby nasuwać wniosek, że na uzyskane różnice stężeń exCO w obydwu badanych grupach ma wpływ niejednorodny stan drożności oskrzeli. Wydaje się jednak, że zaobserwowane różnice nie mają dużego znaczenia, ponieważ nie wykazano istotnej korelacji stężenia exCO z żadnym z ocenianych parametrów krzywej przepływ-objętość zarówno w grupie dzieci zdrowych jak i chorych.

Podobne wyniki uzyskała większość autorów doniesień dotyczących exCO. Jedyne Rosias i wsp. wykazali istotną korelację exCO z FEV1 ( $r = -0,45$   $p < 0,05$ ) w grupie 32 dzieci z astmą oskrzelową [32]. Horvath i wsp. stwierdziła tendencję ujemnej korelacji pomiędzy FEV1 a stężeniem exCO, jednak nie była to różnica istotna statystycznie [33]. Yamaya i wsp. wykazał wprawdzie znamiennej korelację exCO i FEV1 jednakże nie w pojedynczym badaniu, a w trakcie rocznej obserwacji [14]. Należy wspomnieć, że spostrzeżenia wyżej wymienionych badaczy dotyczą grupy chorych z astmą oskrzelową, nie wykazano takich zależności w grupach dzieci zdrowych.

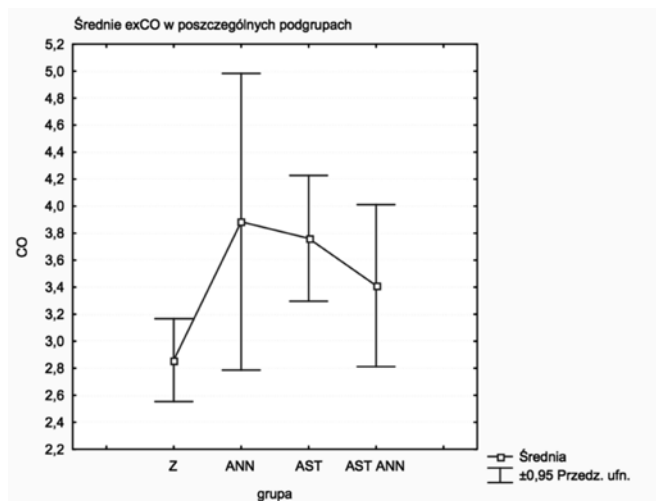
Nie wykazano znamiennej różnicy stężeń exCO pomiędzy grupą zdrowych dziewcząt i chłopców, dlatego wysunięto wniosek, iż płeć nie ma istotnego wpływu na stężenie exCO. Analizując wpływ masy ciała stwierdzono istotną statystycznie, ale słabą, dodatnią korelację tego parametru z exCO (współczynnik korelacji  $r = 0,198$ ;  $p = 0,011$ ). Podobne obserwacje dotyczyły wzrostu, dla którego współczynnik korelacji był jeszcze niższy (wynosił  $r = 0,18$ ;  $p < 0,021$ ).

Dostępne są pojedyncze prace oceniające wpływ wybranych parametrów demograficznych na stężenie exCO. Jennifer i wsp. w grupie zdrowych, niepalących dorosłych nie stwierdził korelacji exCO z wiekiem badanych, obserwował jedynie nieco wyższe stężenie exCO u mężczyzn [34]. Obserwacje te potwierdził również Cunningham i wsp. [7]. Nie znaleziono badań oceniających wpływ danych antropometrycznych na stężenie exCO.

Autorzy prac dotyczących oceny stężenia exCO podkreślają istotny wpływ, przede wszystkim czynnego ale również biernego, palenia tytoniu na ten parametr [2,6,8]. W niniejszej pracy narażenie bierne na dym tytoniowy w środowisku domowym dziecka oceniano w grupie dzieci zdrowych, na podstawie danych uzyskanych od opiekunów. Stężenie exCO w grupie dzieci narażonych na dym tytoniowy było nieoczekiwanie nieco niższe od stężenia stwierdzanego w grupie dzieci nienarażonych i wynosiło odpowiednio  $2,77 \pm 1,61$  ppm i  $2,95 \pm 2,31$  ppm. Jednak nie była to różnica statystycznie



Ryc. 1. Mediana stężeń exCO w grupie dzieci chorych (CH) i zdrowych (Z) (różnica statystycznie istotna)



ANN – alergiczny nieżyt nosa, AST – astma, AST ANN – astma i alergiczny nieżyt nosa, Z – zdrowi

Ryc. 2. Różnice średnich stężeń exCO w podgrupach dzieci chorych i grupie dzieci zdrowych

istotna. Opierając się na powyższych wynikach można by wnioskować, że palenie bierne nie ma wpływu na stężenie exCO. Należy jednak podkreślić, że wszystkie dzieci badane były w szkole, a więc co najmniej 2 godziny przebywały poza środowiskiem domowym. Być może ma to istotny wpływ na przedstawione obserwacje. W celu ustalenia wpływu biernego palenia tytoniu na stężenie exCO zasadne wydaje się zaplanowanie pomiarów exCO oraz stężenia CO w środowisku domowym dziecka oraz zastosowanie metod, które w sposób obiektywny ocenią narażenie na dym tytoniowy.

Warto podkreślić, że w większości przytoczonych powyżej prac grupy chorych objętych badaniem były małe. Wartością tej pracy jest stosunkowo duża liczebność badanych grup, co może mieć znamienny wpływ na istotność uzyskanych wyników i wysuniętych na ich podstawie wniosków.

## Piśmiennictwo

- Horvath I, Barnes PJ. Exhaled monoxides in asymptomatic atopic subjects. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1276-80.
- Kharitonov S, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1693-722.
- Lal A, Patterson L, Goldrich A i wsp. Point-of-care end-tidal carbon monoxide reflects severity of hemolysis in sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 912-14.
- Naylor M, Vasani RS. Endogenous carbon monoxide and cardiometabolic risk: can measuring exhaled carbon monoxide be used to refine cardiometabolic risk assessment? *Future Cardiol* 2015; 11: 9-12.
- Jarvis MJ, Belcher M, Vesey C i wsp. Low cost carbon monoxide monitors in smoking assessment. *Thorax* 1986; 41: 886-7.
- Middleton ET, Morice AH. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. *Chest* 2000; 117: 758-63.
- Cunnington AJ, Hormbrey P. Breath analysis to detect recent exposure to carbon monoxide. *Postgrad Med J* 2002; 78: 233-7.
- Kharitonov SA, Paredi P, Barnes PJ. Methodological aspects of exhaled carbon monoxide measurements as a possible non-invasive marker of oxidative stress: influence of exhalation flow, breath holding and ambient air. *Eur Respir J* 1998; 12: 128s.
- Townsend CL, Maynard R. Changing views on carbon monoxide. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 172-4.
- Horvath I, Donnelly LE, Kiss A i wsp. Raised levels of exhaled carbon monoxide are associated with an increased expression of heme oxygenase-1 in airway macrophages in asthma: a new marker of oxidative stress. *Thorax* 1998; 53: 668-72.
- Pearson P, Lewis S, Britton J i wsp. Exhaled carbon monoxide levels in atopic asthma: A longitudinal study. *Respiratory Medicine* 2005; 99: 1292-6.
- Pearson PJK, Lewis SA, Britton JR i wsp. Vitamin E supplements in asthma: a parallel group randomized placebo-controlled trial. *Thorax* 2004; 59: 652-6.
- Uasuf CG, Jatakanon A, James A i wsp. Exhaled carbon monoxide in childhood asthma. *J Pediatr* 1999; 135: 569-74.
- Yamaya M, Hosoda M, Ishizuka S i wsp. Relation between exhaled carbon monoxide levels and clinical severity of asthma. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 417-22.
- Yamaya M, Sekizawa K, Ishizuka S i wsp. Exhaled carbon monoxide levels during treatment of acute asthma. *Eur Respir J* 1999; 13: 757-60.
- Zayas K, Sekizawa K, Okinaga S i wsp. Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1140-3.
- Biernacki W, Kharitonov SA, Barnes PJ. Carbon monoxide in exhaled air in patients with lower respiratory tract infection. *Eur Respir J* 1998; 12: 345S.
- Yamaya M, Sekizawa K, Ishizuka S i wsp. Increased carbon monoxide in exhaled air of subjects with upper respiratory tract infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 311-14.
- Kong PM, Chan CC, Lee P i wsp. An assessment of the role of exhaled carbon monoxide in acute asthmatic exacerbations in hospitalized patients. *Singapore Med J* 2002; 43: 399-402.
- Lim S, Groneberg D, Fischer A i wsp. Expression of heme oxygenase isoenzymes 1 and 2 in normal and asthmatic airways: effect of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1912-18.
- Paredi P, Leckie MJ, Horvath I i wsp. Changes in exhaled carbon monoxide and nitric oxide levels following allergen challenge in patients with asthma. *Eur Respir J* 1999; 13: 48-52.
- Stirling RG, Lim S, Kharitonov SA i wsp. Exhaled breath carbon monoxide is minimally elevated in severe but not mild atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A922.
- Zanconato S, Scollo M, Zaramella C i wsp. Exhaled carbon monoxide levels after a course of oral prednisone in children with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 440-5.
- Zetterquist W, Marteus H, Johannesson M i wsp. Exhaled carbon monoxide is not elevated in patients with asthma or cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 20: 92-9.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014. Available from [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE i wsp. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party. Standardisation of lung function tests. European Community for Steel and Coal. Official statement of European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6 (suppl 16): 5-40.
- Willim G., Kurzawa R., Mazurek H i wsp. Wartości należne wskaźników oddechowych dzieci i młodzieży. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc - oddział w Rabce Zespół Pediatryczny im. Jana i Ireny Rudników, Rabka 1998.
- Kharitonov SA, Paredi P, Barnes PJ. Reproducibility of exhaled carbon monoxide measurements and its circadian variation in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A613.
- Yilmaz O, Oztruk F, Bakirtas A i wsp. Exhaled carbon monoxide level in children with bronchial asthma. *Ped Asthma Allergy Immunol* 2003; 16: 155-62.
- Jesenak M, Banovcin P, Havlicekova Z i wsp. Factors influencing the levels of exhaled carbon monoxide in asthmatic children. *J Asthma* 2014; 51: 900-6.

31. Zhang J, Yao X, Yu R i wsp. Exhaled carbon monoxide in asthmatics: a meta-analysis. *Respir Res* 2010; 30: 11-50.
32. Rosias PP, Dompeling E, Dentener MA i wsp. Childhood asthma: exhaled markers of airway inflammation, asthma control score, and lung function tests. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 107-14.
33. Horvath I, Loukides S, Wodehouse T i wsp. Increased levels of exhaled carbon monoxide in bronchiectasis: a new marker of oxidative stress. *Thorax* 1998; 53: 867-70.
34. Duncan JM, Pyle J, Taher M i wsp. The effect of age and gender on nitric oxide (NO) and carbon monoxide (CO) in healthy individuals. *Chest* 2003; 124: 164S-165S.