

Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku
Department of Allergy and Internal Medicine, Medical Academy in Białystok

ZENON SIERGIEJKO

*Współczesne poglądy na nadreaktywność oskrzeli
— implikacje terapeutyczne*

Contemporary views on bronchial hyperactivity — therapeutic implications

Nadreaktywność oskrzeli to zjawisko charakteryzujące się gotowością drzewa oskrzelowego do zwężenia (zmniejszenia przepływu powietrza) pod wpływem takiego natężenia bodźców prowokujących (fizycznych, chemicznych, biologicznych lub farmakologicznych), które u większości osób zdrowych nie wywołuje żadnej reakcji [6, 10, 21, 24].

Powyzszą nieprawidłowość wykrywa się za pomocą oskrzelowych testów prowokacyjnych [6, 24].

Nadreaktywność w stosunku do bodźców nieswoistych (histamina, metacholina, wysiłek fizyczny, 4,5% NaCl) określana jest mianem nieswoistej, natomiast po inhalacji alergenu — swoistej [8, 15, 18].

Przepływ powietrza przez dolne drogi oddechowe zależy od średnicy przekroju poprzecznego oskrzeli, na wielkość, której mogą wpływać: stan napięcia mięśni gładkich, przepuszczalność naczyń oraz produkcja śluzu [29]. Bodźce stosowane w czasie testów prowokacyjnych do upośledzenia przepływu powietrza mogą działać na różne komórki efektorowe i można je klasyfikować na wiele sposobów. Najczęstszy podział to: bodźce działające bezpośrednio na komórki efektorowe (komórki mięśni gładkich, komórki endotelialne oskrzeli, komórki produkujące śluz) i działające pośrednio.

W tabeli I zestawiono bodźce stosowane w testach prowokacyjnych dzieląc je na działające bezpośrednio i pośrednio na komórki efektorowe.

Na rycinie 1 schematycznie przedstawiono mechanizmy, poprzez które one prowadzą do upośledzenia przepływu powietrza w oskrzelach.

Nieswoista nadreaktywność oskrzeli jest nieodłączną cechą astmy przewlekłej, ale można ją wykazać także u ludzi z innymi chorobami nie tylko układu oddechowego, a niekiedy również u osób zdrowych [19, 24].

W tabeli II zestawiono choroby i sytuacje, w których można wykryć zwiększoną reaktywność oskrzeli.

U części chorych na epizodyczną astmę alergiczną, w okresie remisji nieswoista nadreaktywność oskrzeli może być niewykrywalna. Natomiast u pacjentów cierpiących na przewlekłą astmę alergiczną zazwyczaj można wykazać zarówno nadreaktywność oskrzeli swoistą, jak i nieswoistą.

Z licznych obserwacji wynika, że na rozwój nadreaktywności oskrzeli mogą mieć wpływ zarówno czynniki dziedziczne, jak i środowiskowe [9, 19]. Ciągle nie do końca wyjaśniona pozostaje kwestia, w jakim stopniu na ujawnienie się nadreaktywności oskrzelowej wpływają czynniki dziedziczne [19]. Liczne prace pokazują związek między atopią, a nadreaktywnością oskrzeli. Wiadomo jednak, że nie wszyscy ludzie obarczeni atopią wykazują nadreaktywność oskrzeli, a także wykrycie nadreaktywności nie jest tożsame z rozpoznaniem astmy [1, 17, 22, 30]. Nie wykazano, aby za nadreaktywność oskrzeli mogło odpowiadać pojedyncze *locus* w którymś chromosomie [28].

W tabeli III zestawiono wyniki badań genetycznych dotyczących lokalizacji genów nadreaktywności oskrzeli.

Ogólnie przyjmuje się, że nieswoista nadreaktywność oskrzeli jest wykładnikiem procesu zapalnego toczącego się w drogach oddechowych [8]. Zazwyczaj stwierdza

Uwalnianie mediatorów	Zakończenia nerwowe	Naczynia włosowate	Mięśnie gładkie
Alergen, Polimyksyna B			
Adenozyna, Wysięk, 4,5% NaCl, Woda destylowana, Hiperwentylacja			
	Substancja P, NKA		
	Bradykinina		
	SO ₂ , Propranolol		
	Prostaglandyny, Leukotrieny		
	Histamina, Metacholina, Acetylocholina		

Ryc. 1. Bodźce prowokujące stosowane w oskrzelowych testach prowokacyjnych i mechanizmy prowadzące do upośledzenia przepływu powietrza w drogach oskrzelowych

Tabela I. Bodźce prowokujące stosowane w oskrzelowych testach prowokacyjnych

Bodźce działające bezpośrednio na komórki efektorowe	Bodźce działające pośrednio na komórki efektorowe
<ul style="list-style-type: none"> - acetylocholin - metacholina - carbachol - histamina - prostaglandyna D₂ - leukotrieny 	<ul style="list-style-type: none"> - alergeny - polimyksyna B - adenozylna - tachykininy (NKA, SP) - bradykinina - SO₂ - propranolol - wysiłek fizyczny - aerozole hipertoniczne - aerozole hypotoniczne - hiperwentylacja

Tabela II. Sytuacje, w których można u ludzi wykryć nieswoistą nadreaktywność oskrzeli

Nieswoista nadreaktywność oskrzeli może towarzyszyć następującym chorobom lub sytuacjom:
<ul style="list-style-type: none"> - astma oskrzelowa - przewlekła choroba obturacyjna płuc - mukowiscydoza - sarkoidoza - pyłkowica w okresie ekspozycji - grypa - lewokomorowa niewydolność krążenia - pewna grupa osób zdrowych po szczepieniu przeciwko grypie - palenie tytoniu - pewna grupa ludzi zdrowych

Tabela III. Zestawienie wyników badań genetycznych z ostatnich lat dotyczących lokalizacji genów nadreaktywności oskrzeli

Autor	Miejsce badania	Lokalizacja genów nadreaktywności oskrzeli	Publikacja (nr w piśmiennictwie)
Daniels i wsp.	Australia	Chromosomy 4 i 7	Nature, 1996, 383, 247 (4)
Ober i wsp.	USA	Chromosomy 2, 3, 5, 9, 12, 13	Hum. Mol. Genet., 1998, 7, 1393, (16)
Koppelman i wsp.	Holandia	Chromosomy 1, 2, 3, 5	Am. J. Hum. Genet., 1998, 63 (Suppl.), 1705, (11)

się dobrą korelacją między nasileniem nieswoistej nadreaktywności oskrzeli, a stężeniem cytokin prozapalnych. Ponadto na modelu zwierzęcym udowodniono, że monoklonalne limfocyty Th podane dożylnie myszom są zdolne wywołać zarówno zapalenie eozynofilowe, jak i nadreaktywność oskrzeli [7]. Powstało nawet określenie *minimal persistent inflammation* oznaczające tłący się proces zapalny u chorych na choroby alergiczne w okresie remisji klinicznej. Miarą tego zapalenia jest stwierdzanie ekspresji cząstek adhezyjnych ICAM-1 na komórkach nabłonka oskrzeli [2]. Ukryty proces zapalny jest stwierdzany także u osób „zdrowych” z nadreaktywnością oskrzeli [13]. Na przebieg nadreaktywności oskrzeli wpływają warunki środowiskowe, w jakich żyje i pracuje osoba ze skłonnością do jej rozwoju. Wiadomo, że stałe narażenie na alergeny roztoczy kurzu domowego sprzyja zarówno nasileniu objawów astmy, jak i nadreaktywności oskrzeli [27]. Chociaż przyjmuje się, że stężenie całkowitego IgE w surowicy jest ważnym czynnikiem ryzyka nadreaktywności oskrzelowej, to z ostatnich badań wynika, że stężenie swoistych IgE przeciwko alergenom roztoczy, kota i pyłków lepiej koreluje z tą cechą [3]. Do czynników środowiskowych sprzyjających wzrostowi reaktywności oskrzeli u osób z wysokim stężeniem IgE należy dodać także gotowanie na gazie [9].

Całkiem inne znaczenie praktyczne i prognostyczne ma dodatni wynik testu prowokacyjnego z alergenem. Stanowi on niezbity dowód na udział podejrzanego alergenu w patogenezie astmy u badanego pacjenta. Chorym uczulonym na alergeny kota lub psa daje przekonanie, że muszą unikać kontaktu z tymi zwierzętami, natomiast osobom uczulonym na bardzo rozpowszechnione roztocza kurzu domowego pomaga w podjęciu decyzji co do rozpoczęcia uciążliwej immunoterapii swoistej i obniżania stężenia tych alergenów w otoczeniu [5, 25]. Oskrzelowy test prowokacyjny z alergenem jest także bardzo dobrym narzędziem w badaniach naukowych, gdyż pozwala śledzić dowolne stadia odpowiedzi astmatycznej i prowadzić próby modulacji nadreaktywności oskrzeli.

W tabeli IV przedstawiono warunki, spełnienie których jest niezbędne do uzyskania obiektywnych wyników testów prowokacyjnych.

Powszechnie uważa się, że prawidłowe leczenie astmy oskrzelowej powinno między innymi obniżyć nadreaktywność oskrzeli. Czytając doniesienia naukowe na ten temat musimy rozróżniać pojęcia: zmiana nadreaktywności oskrzeli i zmiana odpowiedzi oskrzelowej na bodziec prowokujący.

O zmianie nadreaktywności oskrzeli mówimy wówczas, gdy po upływie określonego czasu, samoistnie lub pod wpływem leczenia zmniejszy się lub zwiększy wrażliwość oskrzeli na ten sam bodziec prowokujący, a test prowokujący został dwukrotnie przeprowadzony w tych samych warunkach z zachowaniem wymogów przedstawionych w tabeli IV.

O zmianie odpowiedzi oskrzelowej na bodziec prowokujący myślimy wtedy, gdy kolejny test prowokacyjny przeprowadzony jest w okresie czynnego działania dodatkowego czynnika, mogącego mieć wpływ na przepływ powietrza przez drogi oddechowe. Przykładem może tu być zniesienie odpowiedzi skurczowej oskrzeli na bodziec hipertoniczny przez salbutamol lub salmeterol podane kilkadziesiąt minut przed te-

Tabela IV. Warunki wymagane do uzyskania obiektywnych wyników testów prowokacji oskrzelowych

Wymagane warunki dotyczą:		
Metod prowokacji	Kondycji osoby badanej	Leczenia
<ul style="list-style-type: none"> - Do badań naukowych należy używać jedynie standaryzowanych metod - Celem wykrycia nadreaktywności oskrzeli do celów terapeutycznych można użyć uproszczonych metod 	<ul style="list-style-type: none"> - FEV₁ > 70% wartości należnej - Stabilny okres choroby Test może być wykonany: <ul style="list-style-type: none"> - poza okresem naturalnej ekspozycji na alergeny lub czynniki drażniące - przynajmniej 6 tyg. po teście prowokacyjnym z alergenem 	Test może być wykonany po zaprzestaniu stosowania leków: <ul style="list-style-type: none"> - długo działającego β_2-agonisty – 24h - krótkodziałającego β_2 agonisty – 6h - antaagonisty receptorów muskarynowych – 4h - teofiliny – 12h - przeciwhistaminowych nowej generacji – 7 dni - astemizolu – 30 dni - kromonów – 2 tygodnie - szczepionki p/grypie – 6 tyg.

Tabela V. Hamujący wpływ różnych leków na odpowiedź oskrzelową w czasie testów prowokacji oskrzelowej przeprowadzanych za pomocą pośrednich bodźców farmakologicznych (COX — cyklooksygenaza, NOS — syntaza tlenu azotu, GKS — glikokortykosteroidy, SP — substancja P, NKA — neurokinina A)

Badane leki	Farmakologiczne bodźce prowokujące				
	Adenozyna	SP/NKA	Bradykinina	SO ₂	Propranolol
Leki anty H ₁	+++	-	+	-	+/-
Modulatory leukotrienów	++	Brak danych	Brak danych	+	-
Inhibitory COX	+	+	+	+	Brak danych
Leki antycholinergiczne	+	+	++	-/++	+++
Antagoniści tachykinin	Brak danych	+	-/+	Brak danych	Brak danych
Kromony	+++	++	++	++	-/+
Inhibitory NOS	?	Brak danych	+	-	Brak danych
Furosemid	++	+	++	++	+
Heparyna	+	Brak danych	Brak danych	-	Brak danych
Inhalacyjne GKS	++	+	-/+	-/+	-

Tabela VI. Hamujący wpływ różnych leków na odpowiedź oskrzelową w czasie testów prowokacji oskrzelowej przeprowadzanych za pomocą bodźców fizycznych (COX — cyklooksigenaza, GKS — glikokortykosteroidy, SP — substancja P, NKA — neurokinina A)

Badane leki	Fizyczne bodźce prowokujące			
	Wysiętek	4,5% NaCl	Woda destylowana	Hyperwentylacja
Leki anty H ₁	+	+	+	+
Modulatory leukotrienów	+++	Brak danych	++	++
Inhibitory COX	++	+	++	-
Leki antycholinergiczne	++	++	++	++
Antagoniści tachykinin	+	-	Brak danych	Brak danych
Kromony	+++	+++	+++	+++
Furosemid	++	++	++	++
Heparyna	+++	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Inhalacyjne GKS	++	++	++	++

Tabela VII. Wpływ terapii przewlekłych na nadreaktywność oskrzeli u chorych na astmę oskrzelową (EAR — wczesna reakcja astmatyczna, LAR — późna reakcja astmatyczna)

Terapia	Nadreaktywność oskrzeli		
	nieswoista	swoista	
		EAR	LAR
Immunoterapia swoista	Wyniki niejednoznaczne	zmniejszenie	zmniejszenie
Kromony	zmniejszenie	zmniejszenie	zmniejszenie
Inhalacyjne GKS	zmniejszenie	Brak efektu	zmniejszenie
Teofilina	zmniejszenie		
Leki β_2 -agonistyczne krótkodziałające	nasilenie	nasilenie	Bez wpływu
Leki β_2 -agonistyczne długodziałające	Bez wpływu	zmniejszenie	zmniejszenie
Leki przeciw-histaminowe	zmniejszenie	Bez wpływu	nasilenie
Modulatory leukotrienów	zmniejszenie	Brak danych	Brak danych

stem prowokacyjnym z 4,5% NaCl [20, 26]. Nie oznacza to, że leczenie tymi preparatami wpływa korzystnie na nadreaktywność oskrzeli.

W tabelach V i VI zestawiono wyniki badań dotyczące wpływu różnych leków na odpowiedź oskrzeli w stosunku do różnych bodźców prowokujących [29]. Widać wyraźny wpływ hamujący większości stosowanych leków na wielkość odpowiedzi oskrzelowej obserwowanej w czasie różnorodnych testów prowokacyjnych.

Należy pamiętać, że nie zawsze zmniejszenie odpowiedzi oskrzelowej na substancje prowokujące przynosi jednoznaczne korzyści. Na początku lat dziewięćdziesiątych pojawiło się szereg prac pokazujących, że regularne stosowanie jedynie krótkodziałających leków β_2 -agonistycznych poprzez maskowanie odczynu zapalnego przyczyniało się do wzrostu nieswoistej nadreaktywności oskrzeli [23]. Podobnie niekorzystnego działania dopatrywano się wówczas w regularnym stosowaniu leków przeciwhistaminowych u chorych na astmę [13]. Dzięki tym spostrzeżeniom zmieniły się poglądy na temat terapii astmy oskrzelowej, a za podstawę leczenia uznano środki przeciwzapalne.

Znacznie mniej prac dotyczy wpływu długotrwałych kuracji na nadreaktywność oskrzeli. Podsumowanie wyników tych badań przedstawia tabela VII.

Na podstawie dotychczasowych doniesień można stwierdzić, że immunoterapia swoista w sposób znamieny zmniejsza wrażliwość oskrzeli na inhalację alergenu, natomiast nadwrażliwość w stosunku do histaminy nie zmienia się w sposób jednoznaczny [25]. Długotrwałe stosowanie kromonów zmniejsza wrażliwość oskrzeli zarówno w stosunku do bodźców nieswoistych, jak i alergenu. Inhalacyjne glikokortykosteroidy stosowane regularnie zmniejszają zarówno nieswoistą nadreaktywność oskrzeli, jak i późną reakcję astmatyczną po prowokacji alergenowej. Metyloksantyny podawane już w dawkach przeciwzapalnych, a więc znacznie niższych niż wymaganych do rozkurczu oskrzeli, zmniejszają nadreaktywność oskrzelową.

PIŚMIENNICTWO

1. *Burrows B., Sears M.R., Flannery E.M. i wsp.*: Relationship of the course of bronchial responsiveness from age 9 to 15 to allergy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 152, 1302–1308.
2. *Canonica G.W., Passalacqua G., Ciprandi G. i wsp.*: Adhesion molecules in allergic inflammation: therapeutical perspectives of its modulation. *Progress in allergy and clinical immunology*, 1997, 4, 17– 21.
3. *Chinn S., Burney P., Sunyer J. i wsp.*: Sensitization to individual allergens and bronchial responsiveness in ECRHS. *Eur. Respir. J.*, 1999, 14, 876–884.
4. *Daniels S.E., Blattacharya S., James A. i wsp.*: A genome-wide search for quantitative trait loci underlying asthma. *Nature*, 1996, 383, 247–250.
5. *De Monchy J.G.R.*: Bronchial challenge. W: *Postgraduate educational course of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology*. Red. De Monchy J.G.R., Rotterdam, 1993, 31–35.
6. *Droszcz W.*: *Astma oskrzelowa*. PZWL, Warszawa, 1991.
7. *Kaminuma O; Mori A; Ogawa K i wsp.*: Cloned Th cells confer eosinophilic inflammation and bronchial hyperresponsiveness. *Int Arch Allergy Immunol*, 1999 Feb, 118:2–4, 136–139.

8. Kay A.B.: Mediators and inflammatory cells in asthma. W: Asthma – clinical pharmacology and therapeutic progress. Red. Kay A.B., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1986.
9. Kerkhof M., De Monchy J.G.R., Rijken B. *i wsp.*: The effect of gas cooking on bronchial hyperresponsiveness and the role of immunoglobulin E. Eur. Respir. J., 1999, 14, 839–844.
10. Kerstjens H.A., Schouten J.P., Brandt P.L. *i wsp.*: Importance of total serum IgE for improvement in airways hyperresponsiveness with inhaled corticosteroids in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch CNSLD Study Group. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1995, 151, 360–368.
11. Koppelman G.H., Stine O.C., Howard T.D. *i wsp.*: Genome screen for asthma susceptibility loci in a restricted dutch population. Am. J. Hum. Genet., 1998, 63, (Suppl.) 1705.
12. Lai C.K., Beasley R., Holgate S.T.: The effect of an increase in allergen dose after terfenadine on occurrence and magnitude of the late asthmatic response. Clin. Exp. Allergy, 1989, 19, 209–216.
13. Laprise C., Laviolette M., Boutet M. *i wsp.*: Asymptomatic airway hyperresponsiveness: relationship with airway inflammation and remodeling. Eur. Respir. J., 1999, 14, 63–73.
14. Los H., Koppelman G.H., Postma D.S.: The importance of genetic influences in asthma. Eur. Respir. J., 1999, 14, 1210–1227.
15. Nicolai T., Illi S., von Mutius E.: Effect of dampness at home in childhood on bronchial hyperreactivity in adolescence. Thorax, 1998, 53, 1035–1040.
16. Ober C., Cox N.J., Abney M. *i wsp.*: Genome-wide search for asthma susceptibility loci in a founder population. The collaborative study on the genetic of asthma. Hum. Mol. Genet., 1998, 7, 1393–1398.
17. Pattemore P.K., Asher M.I., Harrison A.C. *i wsp.*: The interrelationship among bronchial hyperresponsiveness, the diagnosis of asthma and asthma symptoms. Am. Rev. Respir. Dis., 1990, 142, 549–554.
18. Pisati G., Zeda S.: Outcome of occupational asthma due to cobalt hypersensitivity. Sci. Total Environ., 1994, 150, 167–171.
19. Phusa T., Jahnz-Różyk K.: Nadreaktywność oskrzeli. Patofizjologia i klinika. Medpress, 2000.
20. Riedel J.: Nonpharmacological challenges in the assessment of bronchial responsiveness. W: New diagnostic techniques in pediatric respiratory medicine. Wyd. Zach M., Carlsen K.H., Warner J.O., Sennhauser F.H., European Respiratory Monograph, 1997, 2, (5), 115–135.
21. Rosenthal R.R.: The emerging role of bronchoprovocation. J. Allergy Clin. Immunol., 1979, 6, 592–596.
22. Sears M.R., Burrows B., Flanner E.M., Herbison G.P., Hewitt C.J., Holdaway M.D.: Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and apparently normal children. N. Engl. J. Med., 1991, 325, 1067–1071.
23. Sears M.R., Taylor D.R., Print C.G. *i wsp.*: Regular inhaled β -agonist treatment in bronchial asthma. Lancet, 1990, 336, 1391–1396.
24. Siergiejko Z.: Farmakologiczna modulacja reaktywności oskrzeli u chorych na astmę oskrzelową. Praca habilitacyjna. Wydawnictwo Uczelniane, Białystok 1997.
25. Siergiejko Z., Rogalewska A.M.: Wpływ immunoterapii swoistej na nadreaktywność oskrzeli u chorych na astmę. Pol. Merk. Lek., 2000, 10 (w druku).
26. Siergiejko Z., Ziętkowski Z., Rogalewska A.M.: Wpływ indukcji płwociny na parametry spirometryczne u chorych na astmę oskrzelową. Pneumonol. Alergol. Pol., 1999, 67, 318–326.
27. Szmidt M., Zawistowska E.: Zależność między przebiegiem klinicznym astmy oskrzelowej od dzieciństwa do wieku dorosłego (poprawy/pogorszenia) oraz nadreaktywnością oskrzeli, a występowaniem alergenów roztoczy kurzu domowego w mieszkaniach osób leczonych w dzieciństwie z powodu astmy oskrzelowej atopowej. Pneumonol. Alergol. Pol., 1999, 67, 327–335.

28. *Townley R.G., Bewtra A., Wilson A.F.*: Segregation analysis of bronchial response to metacholine inhalation challenge in families with and without asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 77, 101–107.
29. *Van Schoor J., Joos G.F., Pauwels R.A.*: Indirekt bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, pharmacology and implications for clinical research. *Eur. Respir. J.*, 2000, 16, 514–533.
30. *Weiss S.T., Tager I.B., Woodrow Weiss J. i wsp.*: Airway responsiveness in a population sample of adults and children. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984, 129, 898–902.

SUMMARY

Bronchial hyperreactivity (BHR) can be defined as an exaggerated response to a bronchoconstrictor. BHR is an important feature of asthma, but is not specific for this disorder, and can be found in patients suffering from many other diseases and in some healthy people, too. To assess BHR challenge tests are performed. BHR can be divided into two types: specific and non-specific BHR. The term 'specific BHR' is used to describe a bronchial response to an allergen, whereas the response to many bronchoconstrictors which are not allergens or occupational sensitizers is called 'non-specific BHR'. The specific BHR is a characteristic feature of allergic asthma. The intensity of non-specific BHR correlates well with symptoms of asthma and depends on bronchial inflammation. People with BHR probably have a genetic predisposition, but the role played by genetic factors is being studied.

Many drugs modulate bronchial responsiveness to bronchoconstrictors. A decrease in the bronchial response after a single dose of any drug should not be considered to indicate a decrease in BHR. It has been proved that inhaled glucocorticosteroids and cromones bring about a decrease in BHR. Unfortunately, the improvement in the bronchial hyperreactivity diminishes within a few weeks after the end of the treatment.

