

# A perzisztáló légúti gyulladás vizsgálata provokációs módszerekkel gyermekkori asztma esetén

Dr. Papp Gábor

Szigetvári Kórház, Gyermekosztály

**A**z asztma a leggyakoribb gyermekkori krónikus megbetegedés. A ma elfogadott elvek szerint légúti gyulladás képezi az alapját<sup>1</sup>. Terápiájában gyulladáscsökkentő – inhalatív kortikoszteroid – az első választandó készítmény. Súlyos exacerbáció esetén egyebek mellett a szteroid dózisának emelésére, esetleg parenterális formában való alkalmazására kerülhet sor. A légúti gyulladás mellett a bronchiális hiperreaktivitás a másik patofiziológiai alaptulajdonsága mind a gyermekkori, mind a felnőttkori asztmának. Sajnos nem teljesen világos ennek a két jellemzőnek a kapcsolata. Jelenleg úgy tűnik, hogy két független, de egymást jelentősen befolyásoló, módosító alaptulajdonságról beszélhetünk<sup>2</sup>.

A gyermekkori asztma nagy százalékban veszít intenzitásából az évek során, és akár még azt a merész kifejezést is megkockáztathatjuk, hogy néhányan „kinövik” az asztmájukat. Nehéz egyéni jóslásokat tennünk. Anynyi azonban biztosnak látszik, hogy a perzisztáló légúti gyulladás és a bronchiális hiperreaktivitás rossz prognosztikai jel.

A klinikai gyakorlatban a hiperreaktivitás mérésére különböző specifikus és aspecifikus légúti provokációs próbákat végzünk. A szakirodalom szerint az aspecifikus provokációs eljárások közül a hipo- és hipertóniás oldatokkal végzett provokációs próbák jobban korrelálnak a légúti gyulladással, mint a metacholin vagy a hisztamin provokációk. A légúti gyulladás mértékére a köpet eozinofília (gyermekkorban nehézkes és szinte lehetetlen feladat a megfelelő minta nyerése), a szérum periosztin és a kilégzett szén-monoxid és nitrogén-monoxid koncentrációja utal. A legelterjedtebb, non-invazív módszer a frak-

cionált kilégzett NO (FeNO) koncentrációjának mérése. Mind a provokációs vizsgálatok, mind pedig a kilégzett levegő elemzése indirekt betekintést engednek a légutak mélyén zajló folyamatokba, és jól korrelálnak az invazív vizsgálatok (bronchoalveoláris lavage és hörgőbiopszia) leleteivel. Sajnos a provokációs vizsgálatok az időhiány, a FeNO mérés pedig a költségei miatt nem terjedtek el a rutin klinikai gondozásban<sup>3,4,7,8</sup>.

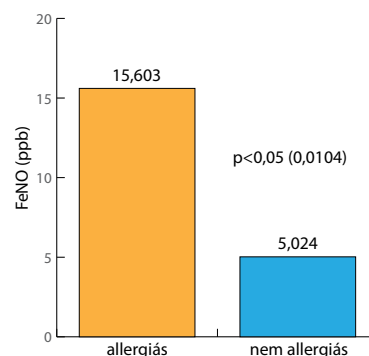
Betegeinket a GINA ajánlásnak megfelelően a klinikai tünetek intenzitása és gyakorisága alapján különböző stádiumokba soroljuk és aszerint kezeljük. A klinikai tünet vezérelte terápia legnagyobb veszélye a túl- vagy az alulkezelés. Tulajdonképpen azt feltételezzük, hogy a klinikai kép szoros korrelációt mutat a hörgőkben zajló légúti gyulladással. Nem tudjuk, hogy van-e a tünetek megszűnése után is minimális perzisztáló gyulladás a tüdőben, és ha igen, akkor van-e ennek szerepe a későbbi relapszusokban. Vizsgálatunkban arra kerestük a választ, hogy a fenti non-invazív módszerekkel kimutatható-e ez a gyulladás, és ha igen, hogyan módosíthatja a terápiás gyakorlatunkat.

## Módszerek

A szokásos asztma gondozás keretei között 250 gyermeknél végeztük el a bronchiális provokációkat. Intézetünkben a 10%-os kálium-klorid (KCl) provokációt és a szabadterei terhelést részesítjük előnyben. Az aspecifikus provokációnál pozitívítási küszöbnek a 25%-os FEV<sub>1</sub> csökkenést

1. táblázat: Demográfiai és vizsgálati adatok

betegszám	250	
átlagéletkor (év±SD)	10,95 (±3,04)	
fiú/lány	143/107	57%/43%
allergia (+/-)	209/41	84%/16%
aspecifikus provokáció (+/-)	135/115	54%/46%
terheléses provokáció (+/-)	138/112	55%/45%



1. ábra: FeNO szintek allergiás és nem allergiás gyermekeknél

**2. táblázat:** Az egyes csoportok demográfiai adatai és a mért paraméterek (FEV<sub>1</sub>: erőltetett kilégzéssel az első másodperc alatt kilégzett levegő mennyisége; ACQ: asztma kontroll kérdőív; ACT: asztma kontroll teszt; eCO: kilégzett szén-monoxid; FeNO: frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid)

	■ aspec+/terhelés+	■ aspec+/terhelés-	■ aspec-/terhelés+	■ aspec-/terhelés-
betegszám	92	44	47	67
átlagéletkor (év)	10,86	10,39	11,77	10,80
FEV <sub>1</sub> (liter)	2,22±0,94	2,24±0,90	2,46±0,81	2,28±0,81
ACQ (n=149)	1,30±0,84	1,19±0,63	1,12±0,63	1,10±0,54
ACT (n=149)	19,62±5,33	20,93±5,05	18,86±4,75	20,73±4,35
eCO (ppm)	3,04±1,76	2,89±2,05	3,08±1,42	2,65±1,28
FeNO (ppb)	21,02±31,90	10,00±12,21	14,72±27,31	5,95±7,48

választottuk maximum 100, inhalátorból történő mély belégzés alatt. Amennyiben ezen belégzésszám után nem történt 25%-os FEV<sub>1</sub> csökkenés, akkor negatívnak tekintettük a vizsgálatot. A klinikai terhelésként 6 perc közepes intenzitású, szabadban végzett futás történt. A pozitívítási küszöböt a 12%-os FEV<sub>1</sub> csökkenés jelentette. A FeNO mérések mindig éhgyomorra és a spirometriás vizsgálatok előtt történtek. Az aspecifikus provokációt és a terhelést különböző napokon végeztük el. A vizsgálatok megbízhatóságát javítja, hogy azokat ugyanaz a nagy gyakorlattal rendelkező pulmonológus szakasszisztens végezte.

## Eredmények

Retrospektív vizsgálatunkban 250 beteg adatait dolgoztuk fel (1. táblázat). Betegeink stabil állapotú, akutan panasztmentes gyermekek, akik a szokásos gondozás keretei között érkeztek a vizsgálatokra. Inhalatív szteroidot 5 nappal, hosszú hatású béta-agonistát 12 órával, rövid hatású béta-agonistát 6 órával a vizsgálatok előtt nem használtak.

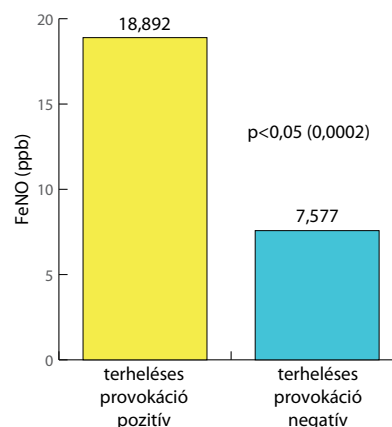
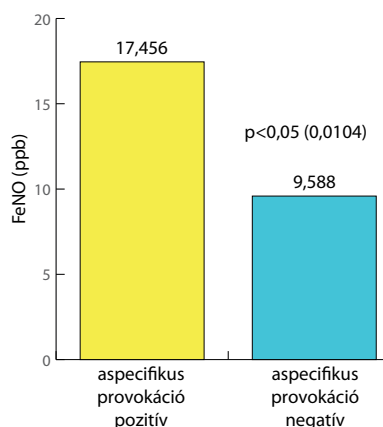
A betegeinket a provokációs próbák kimenetele alapján négy csoportba soroltuk (2. táblázat). Az első (+/+) csoportba azok kerültek, akiknél az aspecifikus (KCI) és a terheléses provokáció egyaránt pozitív volt. A második (+/-) csoportba azok, akiknél a KCI provokáció pozitív, a terhelés pedig negatív volt. A harmadik (-/+) csoportba

a negatív KCI provokációt, de pozitív terheléses provokációt adó gyermekek kerültek, negyedikbe (-/-) pedig azok, akiknél mindkét provokációs eljárás negatív lett. Az életkor, az életminőség tesztek (ACQ, ACT) a kilégzett szén-monoxid (eCO) és az alap reggeli FEV<sub>1</sub> tekintetében nem volt szignifikáns eltérés a csoportok között. Az allergiás/atópiás betegeknél az alap FeNO is magasabb volt a nem atópiás csoportnál, ami az eozinofil gyulladás meglétére utalhat (1. ábra).

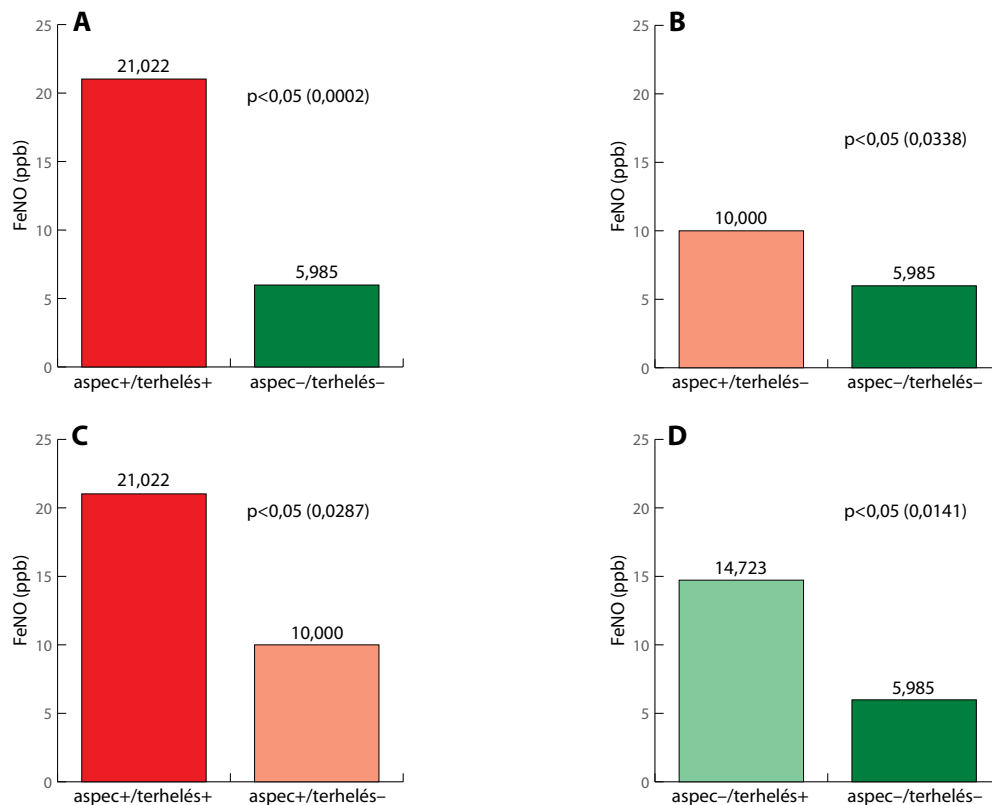
A FeNO a provokációs próbák pozitívítása esetén szignifikánsan magasabb volt, mint a negatív csoportokban (2. ábra). A legnagyobb különbséget a pozitív terheléses provokáció esetén láttuk (2. ábra jobb oldali része). A ketős pozitív provokációs csoportban a legmagasabb a kilégzett NO koncentráció, de már egy provokációs próba – elsősorban a terhelés – pozitívítása is szignifikánsan magasabb NO koncentrációval jár együtt a másik provokáció eredményének függvényében (3. ábra). Az egyes csoportok között szignifikáns különbséget csak az allergiás betegeknél lehetett kimutatni (4. ábra).

## Megbeszélés

Eredményeink ismételten igazolták, hogy a FeNO mérés elsősorban az eozinofil gyulladás mértékének felmérésére szolgál. A fő kérdésre, hogy a provokációs próbák



**2. ábra:** FeNO szintek aspecifikus és terheléses provokációk esetén. A FeNO mértéke szignifikánsan magasabb a provokáció pozitív csoportokban a negatív csoportokhoz képest. A legnagyobb különbség a terhelés pozitív és negatív csoportok között figyelhető meg.



**3. ábra:** A FeNO koncentrációk összehasonlítása a különböző provokációs eredményeket adó csoportok között.

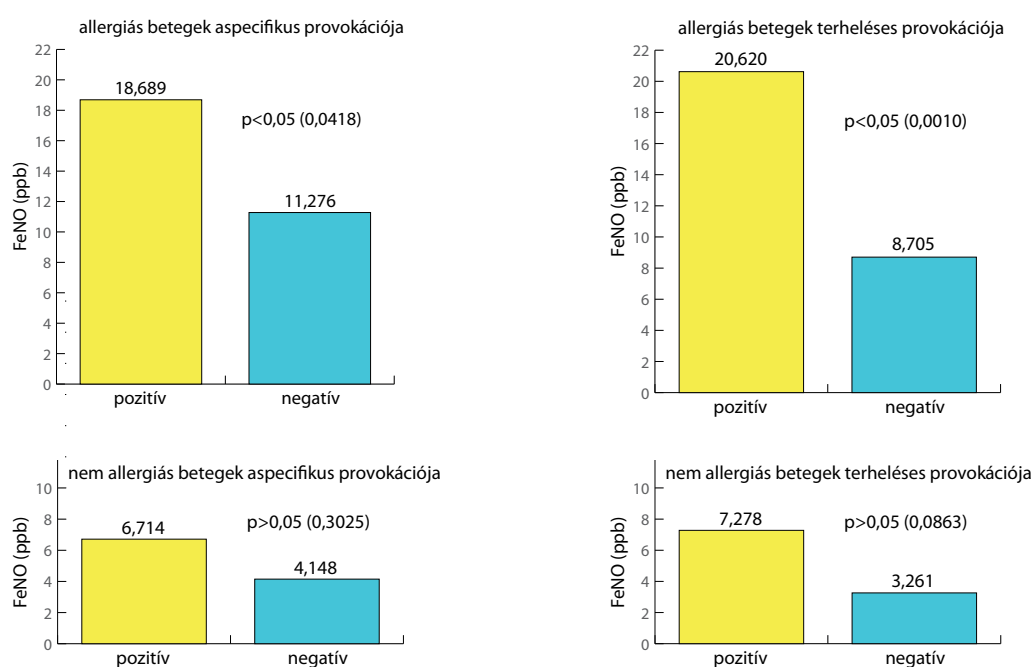
A kettős pozitív és a kettős negatív provokációs csoport között a legnagyobb a FeNO koncentrációk eltérése (A), de már egy provokációs próba pozitívítása is szignifikánsan magasabb FeNO értékkel jár együtt a másik provokáció eredményének függvényében (B, D).

pozitivitása légúti gyulladást jelez-e, vizsgálatunk egyértelmű igen válasszal szolgált. Ez a háttérben zajló minimális perzisztáló gyulladás egyedi különbségeket okoz a provokációs eljárások iránti érzékenységben.

A provokációs vizsgálatok nem mindig ugyanannál a FeNO értéknél válnak pozitívvá, és nem is mindig egyszerre pozitívak (jól mutatja ezt a +/- és a -/+ csoport).

A csak egy provokációs eljárással szembeni pozitívítás minden esetben alacsonyabb FeNO értékkel társul, bizonyos FeNO érték felett pedig már mindkét provokációs eljárás pozitívvá válik.

Vizsgálatunk érdekességét az adja, hogy betegeink kezelt asztmás betegek, akiknél a FeNO átlaga a 25 ppb alatti tartományba – a szakirodalom szerint a kontrollált



**4. ábra:** A FeNO értékek allergiás betegeknél és nem allergiásoknál különböző kimenetelű provokációk esetén.

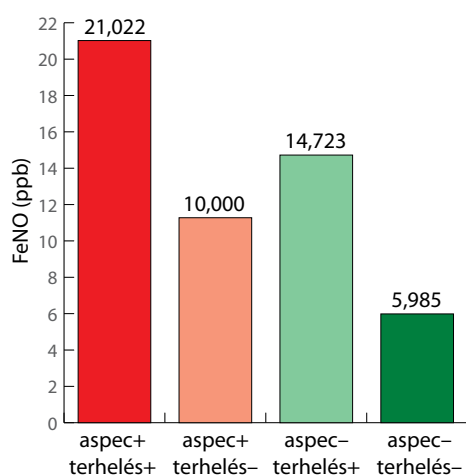
Csak az allergiás betegeknél észleltünk szignifikánsan magasabb értékeket a provokációk pozitívításakor. Ez arra utalhat, hogy nem allergiások esetén az eozinofil gyulladáson kívüli mechanizmusok játszhatnak döntő szerepet a bronchiális hiperreaktivitás kiváltásában.

**3. táblázat:** A különböző provokációs eljárásokra pozitív vagy negatív reakciót adó betegek száma, az asztma kontroll (ACT), és a terápiás lépcsőn való visszalépés lehetősége. Ha feltételezzük, hogy a terápiás lépcsőn visszalépni csak kontrollált klinikai állapotban és negatív provokációs vizsgálatok esetén érdemes, akkor ezt a kontrollált betegeink 23%-ánál (az összes betegünk 4%-ánál) tehetnénk meg.

	nem kontrollált	részlegesen kontrollált	kontrollált
ACT pontszám	<20	20–24	>25
betegszám (n=149)	59 (39%)	65 (43%)	25 (18%)
KCI teszt +	32 (53%)	33 (51%)	15 (58%)
terhelés +	38 (63%)	30 (46%)	13 (20%)
+/+	24 (40%)	21 (32%)	9 (35%)
-/-	11 (18%)	22 (34%)	6 (23%)
legalább egy provokáció +	48 (82%)	43 (66%)	19 (77%)
a terápiás lépcsőn visszaléptethető betegek	–	–	6 (23%, az összes beteg 4%-a)

gyulladás tartományába – esett, de még így is szignifikáns különbségek mutathatók ki a különböző csoportokban zajló gyulladás mértéke között. Ez a tény – és az irodalmi adatok is – a perzisztáló légúti gyulladás egy folyamatos spektrumára utalnak<sup>9</sup>. A gyulladás intenzitásának emelkedésével különböző pontoknál pozitívvá válnak az egyes provokációs próbák (5. ábra). A szakirodalomban cut-off pont meghatározás a terhelés esetére van: ez 17 ppb. Vizsgálatunk során cut-off pont meghatározást nem végeztünk, de ez az érték összhangban van az eredményeinkkel.

A kontrollált betegeink 77%-ánál kimutatható volt valamelyik provokációs eljárás pozitívítása, és 23%-uk esett a duplán negatív csoportba (3. táblázat). Ez szintén a perzisztáló gyulladás meglétére utal, még ebben a panaszmentes csoportban is. A kettős negatív betegeink 18%-a nem kontrollált, 34%-a részlegesen kontrollált és csak 23%-uk esett a kontrollált csoportba. Ez részben arra utalhat, hogy az asztma gondozásban alkalmazott életminőség-kérdőívekkel nyert és a légúti gyulladás mérésekor kapott adatok nem feleltethetőek meg egymásnak közvetlenül.



**5. ábra:** A FeNO a különböző provokációs vizsgálati eredmények kombinációi szerint. Értéke a provokációs próbák pozitívításakor szignifikánsan emelkedik.

## Összefoglalás

Vizsgálatunk a FeNO 25 ppb alatti tartományában, kezelt asztmás betegeknél is ki tudta mutatni az alacsony intenzitású légúti gyulladást. A légúti gyulladás perzisztálása az irodalmi adatok alapján a remodelling egyik lehetséges triggerre, és mint ilyen, az asztma perzisztálásában és a relapszusokban is szerepet játszik<sup>5,6</sup>. Ebben a tartományban az életminőség-kérdőívek már nem tűnnek relevánsnak, és a gyulladás intenzitásának becslésére csak a provokációs próbák és a FeNO mérés alkalmasak.

A klinikai gyakorlatban ez a kérdés úgy vetődik fel, hogy mennyire kell erőteljesen kezelni ezt az egyébként folyamatos spektrummal rendelkező perzisztáló gyulladást a remodelling megelőzése és a teljes klinikai gyógyulás érdekében. Erre a kérdésre ez a vizsgálat nem válaszolhat, de felveti a problémát és elgondolkoztat. A válaszok megtalálásához további jól megtervezett vizsgálatokra van szükség. ■

## Irodalom

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- LA Laitinen, A Laitinen. Mucosal inflammation and bronchial hyperreactivity. *Eur Respir J* 1988; 1: 488-489.
- Larsson K. Monitoring airway remodeling in asthma. *Clin Respir J* 2010; 4 (Suppl. 1): 35-40.
- Sköld CM. Remodeling in asthma and COPD – differences and similarities. *Clin Respir J* 2010; 4 (Suppl. 1): 20-27.
- Venge P. The eosinophil and airway remodelling in asthma. *Clin Respir J* 2010; 4 (Suppl. 1): 15-19.
- Janson C. The importance of airway remodelling in the natural course of asthma. *Clin Respir J* 2010; 4 (Suppl. 1): 28-34.
- Remes ST, Pekkanen J, Remes K, et al. In search of childhood asthma: questionnaire, tests of bronchial hyperresponsiveness, and clinical evaluation. *Thorax* 2002; 57(2): 120-126.
- Price D, Ryan D, Burden A, et al. Using fractional exhaled nitric oxide (FeNO) to diagnose steroid-responsive disease and guide asthma management in routine care. *Clin Transl Allergy* 2013; 3: 37.
- Schoos AM, Christiansen CF, Stokholm J, et al. FeNO and exercise testing in children at risk of asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6(3): 855-862.