

STANJE REAKTIVNOSTI BRONHA NAKON PODRAŽIVANJA NOSNE SLUZNICE HISTAMINOM

E. Somogyi-Žalud i J. Godnić-Cvar

Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Primljeno 22. IV. 1991.

Malo se zna o vezi između reaktivnosti gornjih i donjih dišnih putova. U 11 bolesnika s alergijskim rinitisom bez znakova bronhalne astme, u 11 radnika profesionalno eksponiranih iritansima dišnog sustava i u 11 zdravih osoba ispitali smo nespecifičnu nosnu reaktivnost i promjenu razine nespecifične bronhalne reaktivnosti nakon testa nespecifične nosne reaktivnosti. Prije i nakon nosnog testa učinjena je nespecifična bronhoprovokacija kumulativnom metodom (prema Chai H. i sur. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:323–7), inhalacijom otopine histamina od 0,125 mg/ml do 128 mg/ml. Nespecifična nosna provokacija izvedena je uštrcavanjem podvostručujućih koncentracija histamina (0,125–32 mg/ml) u obje nosnice svake tri minute. Reakcija je praćena mjerenjem parametara: nosni inspiratorni maksimalni protok, nosni otpor, nosni forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi i nosni srednji ekspiratorni protok. Utvrdili smo značajno nižu razinu nespecifične nosne reaktivnosti u osoba oboljelih od alergijskog rinitisa. Nespecifična bronhalna reaktivnost bila je značajno niža u njih, ali i u radnika izloženih respiratornim nadražljivcima u odnosu na kontrolnu skupinu. Spremnost bronhalnog stabla da reagira spazmom na inhalirani histamin statistički značajno je umanjena nakon nespecifične nosne provokacije u zdravih osoba i u radnika izloženih iritansima dišnog sustava.

Ključne riječi: alergijski rinitis, inhalacija aerosola histamina, nespecifična bronhalna reaktivnost, nespecifična bronhoprovokacija, nespecifična nosna reaktivnost, profesionalna izloženost.

Metoda mjerenja nosne reaktivnosti testirane histaminom razvijena je u svrhu dijagnostike alergijskog i vazomotornog rinitisa (1), kao i evaluacije djelovanja pojedinih lijekova i učinka imunoterapije (2). Primijenili smo je u dijagnostici respiratornih bolesti izazvanih radnom izloženošću iritansima sluznice respiratornog sustava i profesionalnim alergenima. Zasada nije poznato da li se ovim testiranjem može izazvati promjena reaktivnosti donjih dišnih putova. Više je autora istraživalo refleksnim putem

izazvan spazam donjih dišnih putova nakon podraživanja sluznice nosa (nazobronhalni refleksi) (3, 4). Međutim da li nosna provokacija histaminom izaziva promjenu reaktivnosti donjih dišnih putova u osoba različitog stanja dišnih putova s različitim stupnjem reaktivnosti donjih dišnih putova dosada nije ispitivano. Stoga je cilj ovog rada bio proučiti mogući utjecaj podraživanja nosne sluznice histaminom na reaktivnost bronha te analizirati moguće razlike među ispitivanim skupinama. Istraživanjem su bile obuhvaćene osobe oboljele od alergijskog rinitisa u akutnoj fazi bolesti, bez simptoma bronhalne astme, osobe profesionalno izložene iritansima dišnog sustava neatopijske konstitucije te zdravi ispitanici.

ISPITANICI I METODE

Istraživanjem je obuhvaćeno 33-je ispitanika, i to po 11 osoba u svakoj od ispitivanih skupina, šest muškaraca i pet žena. U kontrolnoj skupini bilo je 11 zdravih ispitanika obrađenih u sklopu prethodnih pregleda za zapošljavanje na radnim mjestima rizičnim za dišni sustav. Svi su bili bez anamnestičkih i kliničkih znakova bolesti respiratornog trakta, a kožno testiranje dalo je negativne rezultate. Prosječna dob ispitanika iznosila je $25,2 \pm 4,2$ godine, prosječna visina $171,5 \pm 11,16$ cm, prosječna težina $71,36 \pm 13,22$ kg. Jedanaest osoba s alergijskim rinitisom bez anamnestičkih i kliničkih znakova bronhalne astme obrađivano je u akutnoj fazi bolesti. Od 11 osoba s polinozom, osam je testirano u sezoni cvatnje. U preostala tri slučaja radilo se o preosjetljivosti na grinju kućne prašine s tegobama tijekom cijele godine. Dijagnoza je postavljena na temelju anamneze i pozitivnog nalaza kožnog testiranja te RAST-a. Prosječna dob ispitanika s polinozom iznosila je $36,5 \pm 10,47$ godina, prosječna visina $171,2 \pm 11,5$ cm, prosječna težina $70,2 \pm 11,6$ kg. Ispitanici treće skupine bili su zaposleni na radnim mjestima gdje su kontinuirano bili izloženi iritansima respiratornog trakta (amonijaku, fluorovodiku, dušikovim oksidima) u povećanim koncentracijama (unutar maksimalno dopuštenih koncentracija za Jugoslaviju – prema usmenim informacijama iz tvornica u kojima su radnici radili, a koncentracija ovih iritansa višekratno je mjerena), pretežno iz petrokemijske industrije. Kožnim testiranjem i određivanjem ukupne razine IgE isključili smo iz ove skupine osobe atopijske konstitucije. Nitko od njih nije bio dulje od tjedan dana izvan radne izloženosti (na bolovanju). Prosječna dob za ovu skupinu iznosi $37,2 \pm 8,9$ godina, prosječna visina $169,1 \pm 8,04$ cm, prosječna težina $79,13 \pm 13,22$ kg. Kriterij za odabir ispitivane skupine zdravih i osoba izloženih iritansima bilo je postizanje praga provokativne koncentracije ($PC_{20}FEV_1$) u realnom području mjerenja (do 128 mg/ml histamina).

Ispitivanje je provedeno prema ovom protokolu: nakon osnovne obrade (anamneza, kožno testiranje, spirometrija) tijekom istog dana u približno isto vrijeme, 8–12 h, obavljena je najprije nespecifična bronhoprovokacija (NBP). Sat i pol u prosjeku nakon NBP (kad su se vrijednosti spirometrijskih parametara oporavile na razinu bazično izmjerenih) učinjena je nespecifična nosna provokacija (NNP), a neposredno nakon nje druga NBP. U svih ispitanika uzeta je anamneza prema proširenom upitniku za

respiratorne bolesti Laboratorija za epidemiologiju kroničnih bolesti ovog Instituta (5), učinjen je klinički pregled i kožno testiranje prick metodom na 13 općih inhalatornih alergena, uz pozitivnu kontrolu: otopina histamina koncentracije 1 mg/ml te negativnu kontrolu: otopina u kojoj su priređeni alergenski pripravci (Torlak, Beograd). Pozitivnom reakcijom na alergen smatrala se urtika u dva okomita promjera 3x3 mm veća od negativne kontrole (6).

Bazično spirometrijsko mjerenje izvršeno je registriranjem forsiranog ekspiograma krivuljom protok-volumen. Nespecifični bronhoprovokativni test histaminom izvođen je kumulativnom metodom po *Chai i suradnicima* (7). Reakcija u toku testa praćena je parametrima FEV₁, FEF₅₀, FEF₂₅₋₇₅. Korištene su podvostručujuće koncentracije od 0,125 mg/ml do 128 mg/ml otopine histamin-difosfata (Sigma Chemical Company, St Louis MO). Aerosol histamina inhaliran je metodom pet udaha uz upotrebu dozimetra (konstrukcija prema Rosenthal-French dozimetru) i raspršivača De Vilbiss 646 svake tri minute. Pad FEV₁ za 20% bazične vrijednosti (mjeren nakon inhalacije fiziološke otopine) pri koncentraciji histamina 8 mg/ml kriterij je hiperreaktivnosti bronha (8).

Sat i pol nakon NBP pod uvjetom da je spontano došlo do normalizacije ventilacijskih testova (povrat na bazične vrijednosti) učinjen je NNP. Budući da ne postoji standardni način testiranja nespecifične reaktivnosti sluznice nosa, izvršili smo modifikaciju predloženih metoda (2). Ona se (9, 10) temelji na kumulativnoj aplikaciji histamina te na praćenju četiriju parametara indirektnih pokazatelja prohodnosti zraka kroz nos. To su: nosni inspiratorni maksimalni protok (NIPF), nosni otpor pri disanju na nos (NAR), nosni forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (N-FEV₁) i nosni srednji ekspiratorni protok (N-FEF₂₅₋₇₅). Korištene su podvostručujuće koncentracije otopine histamin-difosfata od 0,125 mg/ml do 32 mg/ml. Instilacija se obavlja spray-bočicom u obje nosnice svake tri minute. Promjena parametara: NIPF - 30%, NAR + 75%, N-FEV₁ - 20% te N-FEF₂₅₋₇₅ - 25% od bazične vrijednosti mjerene nakon instilacije fiziološke otopine pri koncentraciji histamina 1 mg/ml kriterij je hiperreaktivnosti sluznice nosa.

Neposredno nakon nosnog testa ponovljen je NBP. Test je započet s dvije podvostručujuće koncentracije niže od provokacijske koncentracije postignute u prvom testu. Npr., ako je u prvom testu bila utvrđena razina NBR npr. od 8 mg/ml histamina, drugi je NBP test započet koncentracijom od 2 mg/ml histamina. Značajnom promjenom reaktivnosti bronha smatrana je promjena od najmanje dvije podvostručujuće koncentracije histamina, a na bazi reproducibilnosti metode NBP (11, 12).

Mjerenje spirometrije i N-FEV₁ i N-FEF₂₅₋₇₅ izvršeno je na aparatu Pneumoscreen II tvrtke Jaeger, Njemačka, kao i NAR-shutter-metodom. NIPF određivan je Youltenovim mjerачem nosnog vršnog inspiratornog protoka tvrtke Airmed, London.

U statističkoj obradi upotrijebljen je t-test za nezavisne uzorke i t-test razlike između aritmetičkih sredina malih zavisnih uzoraka.

REZULTATI

Bazični ventilacijski testovi prikazani tablicom 1. ne pokazuju statistički značajnih razlika među skupinama. Bazični parametri ventilacijske funkcije nosa ispitivanih skupina, prikazani na tablici 2. pokazuju značajno niže vrijednosti NIPF u skupini

Tablica 1.

Bazične vrijednosti ventilacijskih testova u ispitivanim skupinama

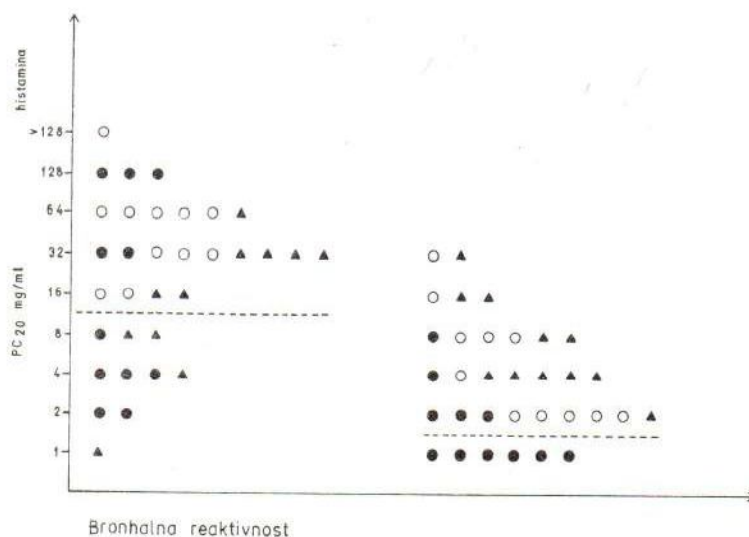
	FVC (L)		FEV ₁ (L)		MEF ₅₀ (L/s)	
	\bar{X} SD	% R	\bar{X} SD	% R	\bar{X} SD	% R
Alergijski rinitis n = 11	4,32 0,83	105,1	3,33 0,82	94,9	4,00 1,42	81,4
Zdravi ispitanici n = 11	4,66 1,03	104,7	3,58 0,86	95,9	4,63 1,22	83,1
Izloženi iritansima n = 11	4,37 0,99	107,2	3,34 0,78	96,4	3,52 1,37	73,3

Tablica 2.

Bazične vrijednosti parametara za ocjenu reaktivnosti nosne sluznice u ispitivanim skupinama

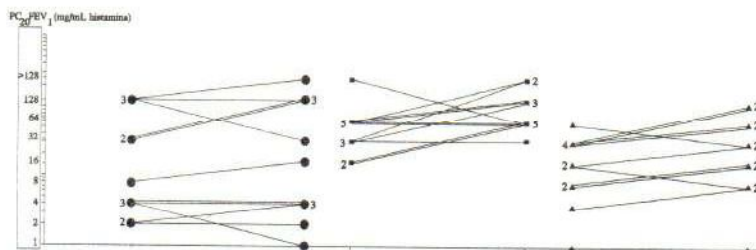
	NIPF (L/min)	NAR (KPa/Ls ⁻¹)	N-FEV ₁ (L)	N-FEF ₂₅₋₇₅ (L/s)
	\bar{X} SD	\bar{X} SD	\bar{X} SD	\bar{X} SD
Alergijski rinitis n = 11	85,9 36,5	0,65 0,27	2,18 0,71	1,94 0,77
Zdravi ispitanici n = 11	123,2 28,13	0,49 0,13	2,36 0,75	2,26 0,89
Izloženi iritansima n = 11	126,3 56,13	0,59 0,11	2,63 0,79	2,42 0,89

oboljelih od alergijskog rinitisa u fazi akutnih tegoba ($P=0,0136$). Za parametre NAR, N-FEV₁ i N-FEF₂₅₋₇₅ nije nađena statistički značajna razlika među ispitivanim skupinama. Utvrđena je normoreaktivnost sluznice nosa i bronha u svih zdravih ispitanika (slika 1). Od 11 oboljelih od alergijskog rinitisa nađeno je šest slučajeva hiperreaktivnosti bronha i isti broj hiperreaktivnosti nosa. Kod samo dva ispitanika istodobno je bila prisutna hiperreaktivnost gornjih i donjih dišnih putova (slika 1). Sve osobe profesionalno izložene iritansima dišnog sustava imale su normoreaktivnost nosa,



Slika 1. Distribucija bronhalne reaktivnosti u skupinama: zdravi ispitanici $n=11$ (bijeli kružić), oboljeli od alergijskog rinitisa $n=11$ (crni kružić) i radnici izloženi iritansima dišnog sustava $n=11$ (crni trokutić)

a četvero hiperreaktivnost bronha (slika 1). Reaktivnost sluznice nosa u osoba oboljelih od alergijskog rinitisa statistički se značajno razlikuje od reaktivnosti gornjih dišnih putova zdravih ispitanika ($P=0,079$) te skupine radnika profesionalno izloženih respiratornim iritansima ($P=0,0006$). S obzirom na reaktivnost bronha utvrđena je statistički značajna razlika između skupine zdravih asimptomatskih ispitanika i skupine oboljelih od alergijskog rinitisa ($P=0,0435$) te skupine radnika izloženih respiratornim iritansima ($P=0,011$). Promjena razine reaktivnosti bronha nakon podraživanja nosne sluznice histaminom prikazana je na slici 2. Statistička obrada metodom razlike utvrdila



Slika 2. Promjena bronhalne reaktivnosti nakon testa nespecifične nosne provokacije u skupinama: zdravih ispitanika $n=11$ (kvadratić), oboljelih od alergijskog rinitisa $n=11$ (kružić) i radnika izloženih respiratornim iritansima $n=11$ (trokutić)

je značajno povećanje PC_{20} u skupini zdravih te profesionalno izloženih iritansima dišnog sustava uz $P < 0,05$ nakon testa nespecifične nosne provokacije. Značajna je promjena za dvije ili više podvostručujućih koncentracija nađena u 30% svih ispitanika. U svim skupinama i u najvećem broju slučajeva sama promjena ima karakter pada reaktivnosti, dakle smanjenja osjetljivosti na nespecifični podražaj (porast PC_{20} nakon NNP). Ta je pojava češća te dostiže razinu statističke značajnosti kod zdravih i kod ekspaniranih iritansima (u kojih je atopijska konstitucija isključena). Atopičari, posebno oni s bronhalnom hiperreaktivnošću, čini se, manje su skloni izražavanju tog fenomena. Promjena PC_{20} u osoba oboljelih od alergijskog rinitisa nije značajna ($P > 0,05$).

RASPRAVA

Dok radovi nekih autora potvrđuju valjanost nosnog provokacijskog testa histaminom u razlikovanju zdravih osoba od bolesnika s alergijskim rinitisom (10, 13), drugi nisu našli statistički značajne razlike među njima (14). Naša metoda potvrđuje značajno nižu nespecifičnu nazalnu reaktivnost bolesnika s alergijskim rinitisom.

U osoba profesionalno izloženih iritansima dišnog sustava u kojih je alergološkom obradom isključena atopija, utvrdili smo normoreaktivnost sluznice nosa, kao i u zdravih ispitanika. Naši prethodni rezultati govore o čestoj pojavi hiperreaktivnosti sluznice nosa u osoba izloženih iritansima koje, međutim, nisu bile selekcionirane s obzirom na atopiju (8).

Poznata pojava inducirane hiperreaktivnosti bronha (12) u osoba izloženih iritansima, kao i česta pojava asimptomatske bronhalne hiperreaktivnosti u bolesnika s alergijskim rinitisom (15) potvrđena je u ovom ispitivanju. Suprotno očekivanom rezultatu, u svim skupinama i u najvećem broju slučajeva registrirana značajna promjena razine reaktivnosti bronha (slika 2) ima karakter pada reaktivnosti, dakle smanjenja osjetljivosti na nespecifični podražaj (porast PC_{20} nakon NNP). Ta je pojava češća te dostiže razinu statističke značajnosti kod zdravih i kod izloženih iritansima (u kojih je atopijska konstitucija isključena). Atopičari, posebno oni sa bronhalnom hiperreaktivnošću, čini se, manje su skloni izražavanju tog fenomena. Zasada nemamo provjereno objašnjenje za ovaj izmjereni fenomen.

ZAKLJUČAK

Nespecifična hiperreaktivnost sluznice nosa česta je pojava u osoba oboljelih od alergijskog rinitisa. Na nosnu sluznicu aplicirana otopina histamin-difosfata, čini se, mijenja reaktivnost bronha. Mehanizam te promjene nije poznat. Izražavanje ove pojave kod osoba različitih karakteristika, njezina ovisnost o stupnju prvobitne bronhalne reaktivnosti, kao i o razini nespecifične nosne reaktivnosti, bit će predmet istraživanja na većem broju ispitanika.

LITERATURA

1. Gerth Van Wijk R, Dieges PH. Comparison of nasal responsiveness to histamine, metacholine and phentolamine in allergic rhinitis patients and controls. *Clin Allergy* 1987;17:563 – 70.
2. Davies R, Corrado OJ. Diagnostic tests – Challenge tests: oral, nasal and bronchial. U: Lessof MH, ur. *Allergy. Immunological and Clinical Aspects*. Chichester: John Wiley and Sons Ltd, 1984:83 – 9.
3. Yan K, Salome C. The response of the airways to nasal stimulation in asthmatics with rhinitis. *Eur J Respir Dis* 1983;64(suppl):105 – 8.
4. Schumacher MJ, Cota KA, Taussing LM. Pulmonary response to nasal-challenge testing of atopic subjects with stable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:30 – 5.
5. Furlan J, Ljaljević M, Kanceljak-Macan B. et al. Zaključci o dijagnostičkim postupcima i preventivnim merama kod profesionalne bronhijalne astme. U: «Savremeni pristup lečenju profesionalne bronhijalne astme», suplement KRKE, 1988.
6. Lessof MH, Buisseret PD, Merret T, Wraith DG. Assessing the value of skin prick tests. *Clin Allergy* 1980;10:115.
7. Chai H, Farr RS, Proeblich LA. et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:323 – 7.
8. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977;7:235 – 43.
9. Godnić-Cvar J, Plavec D. The Nonspecific nasal (NNR) and bronchial reactivity (NBR) of normal subjects and workers occupationally exposed to respiratory irritants. *Allergologie* 1989;suppl:69.
10. Plavec D, Godnić-Cvar J. The role of the nonspecific nasal reactivity (NNR) in the evaluation of induced bronchial hyperreactivity (IBH). *Pluć Bol* 1990;42:33 – 5.
11. Debaut P, Rachiele A, Martin RR, Malo JL. Histamine dose response curves in asthma: reproducibility and sensitivity of different indices to assess response. *Thorax* 1983;38:316 – 22.
12. Godnić-Cvar J. Očekivana nespecifična reaktivnost bronha i hiperreaktivnost inducirana profesionalnom izloženošću nadražljivcima (Disertacija). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, 1988.
13. Clement PAR, Stoop AP, Kaufman L. Histamine threshold and nasal hyperreactivity in non-specific allergic rhinopathy. *Rhinology* 1985;23:35 – 42.
14. McLean JA, Matthews KP, Solomon WR. et al. Effect of histamine and methacholine on nasal airway resistance in atopic and nonatopic subjects – Comparison with bronchial challenge and skin test responses. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:165 – 70.
15. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RR. et al. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:573 – 7.

Summary

BRONCHIAL REACTIVITY AFTER NASAL PROVOCATION WITH HISTAMINE

Data on the relationship between nasal and bronchial reactivities are scarce. This study aimed at investigating a possible influence of the nasal provocation test on bronchial reactivity. Three groups of eleven subjects each were examined: patients suffering from allergic rhinitis with no clinical evidence of asthma, workers exposed to respiratory irritants complaining of occupational rhinitis and asthma, and healthy subjects. Non-specific bronchoprovocation was performed before and after nasal challenge with histamine. The bronchial challenge with histamine solutions (0.125

mg/ml and 128 mg/ml) was performed by the five-breath cumulative method (Chai H. et al. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:323–7). Non-specific nasal provocation was performed by spraying doubling concentrations of histamine (0.125 mg/ml–32 mg/ml) into both nostrils at three-minute intervals. The reaction was monitored by measurement of nasal inspiratory peak flow, nasal resistance, and nasal spirometry. The level of non-specific nasal reactivity was significantly lower in patients with allergic rhinitis than in the other two groups. The bronchial reactivity of the «rhinitis» group and of those occupationally exposed to irritants was significantly lower than among healthy subjects. An immediate and significant decrease in bronchial reactivity could be observed after nasal challenge in the group of healthy subjects as well as in workers exposed to irritants, but there was no significant change in bronchial reactivity among patients suffering from allergic rhinitis.

Institute for Medical Research and Occupational Health University of Zagreb, Zagreb

Key terms: allergic rhinitis, inhalation of histamine aerosols, non-specific bronchial reactivity, non-specific bronchoprovocation, non-specific nasal reactivity, occupational exposure.