

## ARTYKUŁ REDAKCYJNY EDITORIAL

Jadwiga Kroczyńska-Bednarek, Paweł Górski,  
Iwona Grzelewska-Rzymowska

Received: 12.05.2010

Accepted: 27.05.2010

Published: 30.09.2010

### Współczesne poglądy na patogenezę nadreaktywności oskrzeli w astmie dziecięcej

Modern views on pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness  
in childhood asthma

Klinika Pneumonologii i Alergologii KPiA Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Paweł Górski  
Adres do korespondencji: Jadwiga Kroczyńska-Bednarek, Klinika Pneumonologii i Alergologii UM w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22,  
90-153 Łódź, tel.: 42 678 75 05, faks: 42 678 21 29, e-mail: jagoda.bednarek@poczta.fm

Praca finansowana ze środków własnych

#### Streszczenie

Astma jest przewlekłą chorobą płuc, której głównymi cechami są odwracalna obturacja oskrzeli, zapalenie i nadreaktywność dróg oddechowych. Ostatnia z nich, określana jako nadmierna skurczowa odpowiedź oskrzeli na nieswoiste substancje drażniące, jest najbardziej charakterystyczna dla astmy i stwierdza się ją u wszystkich dzieci z czynną chorobą i większości tych aktualnie bez objawów, ale z wywiadem astmy w przeszłości. Rzeczywisty mechanizm nadreaktywności oskrzeli (NO) w astmie, także dziecięcej, pozostaje niejasny. Powszechnie sądzi się, że NO jest skutkiem przewlekłego zapalenia oskrzeli. Potwierdzają to obserwacje dotyczące wzrostu NO po ekspozycji na alergeny i jej zmniejszenia się pod wpływem leczenia przeciwzapalnego. Jednak brak korelacji między NO a wykładnikami stanu zapalnego w astmie sugeruje udział także innych, niezapalnych mechanizmów patogenetycznych NO. Zarówno badania rodzin, jak i bliźniąt z astmą wskazują na silne genetyczne uwarunkowania NO. W badaniach u ludzi i myszy zidentyfikowano więcej niż jeden obszar genowy związany z astmą i charakteryzującymi ją fenotypami, w tym NO. Istotną rolę odgrywa także związana z zapaleniem strukturalna przebudowa ściany oskrzeli. Artykuł stanowi przegląd możliwych mechanizmów wywołujących NO, które zostały omówione w literaturze medycznej. Wykazano, że nieswoista NO jest zjawiskiem wieloczynnikowym, o złożonej i wciąż niedostatecznie poznanej patogenecie.

**Słowa kluczowe:** astma oskrzelowa, nieswoista nadreaktywność oskrzeli, zapalenie alergiczne, przebudowa dróg oddechowych, geny podatności do nadreaktywności oskrzeli, *ADAM33*

#### Summary

Asthma is a chronic lung disorder with the cardinal features of reversible airway obstruction, airway inflammation, and hyperresponsiveness. The last one, defines as an exaggerated bronchoconstrictor response to a nonspecific irritants, is most characteristic of asthma and is seen in all active children and most of those with no current symptoms but past diagnosis of asthma. The actual mechanism of bronchial hyperresponsiveness (BHR) in asthma remains still poorly understood, in childhood asthma also. It is widely believed that BHR is a consequence of chronic bronchial inflammation. This is supported by the observations that BHR increases with allergens exposure and is reduced by anti-inflammatory treatment. However, lack of correlation between BHR and inflammatory markers of asthma suggests the participation of other non-inflammatory pathogenetic mechanisms of BHR. Both family and twin studies in asthma point to a strong genetic component of BHR. More than one genomic regions linked to asthma and associated phenotypes

that include BHR had been identified in human and mouse studies. Structural remodeling of bronchial wall associated with inflammation plays an important role also. This paper reviews potential mechanisms cause of BHR which have been reported in the medical literature. It was shown that nonspecific BHR is multifactorial phenomenon with complex and still poorly known pathogenesis.

**Key words:** bronchial asthma, nonspecific bronchial hyperresponsiveness, allergic inflammation, airway remodeling, genes susceptibility for bronchial hyperresponsiveness, *ADAM33*

**Z**naczenie nieswoistej nadreaktywności oskrzeli (NO) w astmie podkreśla definicja choroby. Ta szczególna właściwość oskrzeli, określana jako zwiększona skłonność do reagowania skurczem w warunkach narażenia na różnorodne, obojętne dla osób zdrowych bodźce fizyczne, chemiczne i farmakologiczne, chociaż pozbawiona swoistości stanowi konieczny warunek prawidłowego rozpoznania astmy<sup>(1)</sup>.

U niektórych osób NO rozwija się tylko w ściśle określonych warunkach, u innych występuje stale niezależnie od czynników zewnętrznych. Ta pierwsza, będąc zjawiskiem przemijającym i zwykle krótkotrwałym, może pojawiać się zarówno u zdrowych, jak i chorych na astmę. Taka epizodyczna NO, według obserwacji Speighta i wsp.<sup>(2)</sup>, dotyczy nawet 30% dzieci z typowymi napadami świszczącego oddechu i ustępuje w ciągu roku. Cockcroft i wsp.<sup>(3)</sup> stwierdzili ją u 2/3 badanych studentów z objawami astmy sezonowej, z których żaden po zakończeniu okresu pylenia nie miał NO.

Stała (przetrwiała) NO ma charakter przewlekły i stanowi fundamentalną cechę astmy, niemniej, chociaż występuje niezależnie od wpływu czynników zewnętrznych, podlega znacznym wahaniom w wyniku ich oddziaływania.

Ponieważ astma jest przewlekłą chorobą zapalną, którą charakteryzuje obecność nacieków komórkowych, z przewagą eozynofiliów i limfocytów, od dawna uważano, że to przewlekłe zapalenie nie tylko odpowiada za występowanie objawów klinicznych astmy, dobowych wahań wskaźników wentylacji i zmiennej w czasie obturacji oskrzeli, ale także leży u podłoża ich nadreaktywności na różnorodne bodźce. Teraz wiemy, że mechanizm NO jest bardziej złożony i że w astmie jest ona zjawiskiem patogenetycznie niejednorodnym, związanym z jednej strony z genetyczną podatnością, z drugiej – z wpływem czynników środowiskowych, które, oddziałując na podatnych osobników, wywołują przewlekłe zapalenie i strukturalne zmiany w ścianie oskrzeli (ang. *remodeling*).

### CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE ODPOWIEDZIALNE ZA NO

Czynniki środowiskowe, w tym alergeny, wywołują i nasilają charakterystyczny dla astmy przewlekły proces zapalny ściany oskrzeli. Niektóre z nich mają wyraźny wpływ na rozwój i wielkość nieswoistej NO. Jednym

z ważniejszych wydaje się uczulenie na alergeny wewnętrzne i zewnętrzne. Atopia, zwłaszcza u dzieci, jest też głównym czynnikiem ryzyka samej astmy<sup>(4)</sup>. Według Cockcrofta w populacji ogólnej atopia odpowiada za blisko dwukrotnie częstsze występowanie NO (5,9% vs 9,2%)<sup>(5)</sup>. Rozwój NO, jak wykazano na przykładzie dzieci australijskich, wiąże się szczególnie z wczesnym ujawnieniem się atopii między 8. a 10. rokiem życia<sup>(6)</sup>. Ponieważ stwierdzenie alergii w młodym wieku zapowiada zwykle większą NO w późniejszym okresie, sądzi się, że istotne znaczenie w powstaniu objawowej nadreaktywności ma także czas ujawnienia się atopii<sup>(7)</sup>.

Wykazano, że nieswoista NO dodatkowo koreluje ze stężeniem całkowitych i swoistych immunoglobulin E (IgE) w surowicy osób badanych<sup>(8,9)</sup> oraz z wielkością skórnych odczynów alergicznych, których ocena ma w przewidywaniu astmy i NO u dzieci nawet większą wartość niż stężenie całkowitych IgE<sup>(10)</sup>. Dotyczy to nie tylko chorych na astmę, ale także dzieci z bezobjawową NO<sup>(8,11)</sup>. Plaschke i wsp.<sup>(11)</sup> wykazali, że również takie osoby, podobnie jak chorzy na astmę, mają istotnie większe stężenie całkowitych IgE w surowicy, a przeciwciała swoiste stwierdza się u nich dwukrotnie częściej niż u osób z prawidłową reaktywnością oskrzeli. Większość z tych, u których ostatecznie dochodzi do rozwoju objawów, ma też dodatni osobniczy lub rodzinny wywiad atopowy. Jednak Sears i wsp.<sup>(4)</sup> wykazali, że u dzieci z bezobjawową NO, nawet bez obciążeń chorobą alergiczną, odpowiedź oskrzeli na bodźce jest przede wszystkim związana ze stężeniem całkowitych IgE w surowicy. Natomiast osoby uczulone na alergeny wewnętrzne i posiadające w pierwszej linii przynajmniej jednego krewnego chorego na astmę mają większą wyjściowo NO, która zwiększa się dalej z chwilą pojawienia się objawów. U chorych na astmę całoroczną udowodniono, że nawet niewielkie sezonowe wahania narażenia na roztocza kurzu domowego, nie powodując zmian stężenia całkowitych i swoistych IgE w surowicy ani wartości wskaźników wentylacji, znacząco wpływają na nieswoistą NO i liczbę eozynofiliów w krwi obwodowej osób uczulonych na te alergeny<sup>(12)</sup>.

Wykazano, że u dzieci nadreaktywność jest najsilniej związana z uczuleniem na alergeny wewnętrzne, a ryzyko jej rozwoju jest wprost proporcjonalne do natężenia ekspozycji<sup>(6,8,9,11)</sup>. Mniejsze znaczenie zgodnie przypisuje się narażeniu na pyłki roślin<sup>(9,11)</sup>. W badaniach Sears i wsp.<sup>(4)</sup> przeprowadzonych w Nowej Zelandii

odpowiednio 41% i 54% osób uczulonych na roztocza kurzu domowego i sierść kota miało NO, podczas gdy wśród dzieci z nadwrażliwością na pyłki roślin stwierdzono ją zaledwie w około 25% i tylko u 2% osobników nieatopowych. Podobne różnice odnotowano w losowo dobranej grupie osób dorosłych, gdzie nieswoistą NO miało odpowiednio 39% badanych ze swoistymi IgE dla roztoczy kurzu, 50% z przeciwciałami dla pleśni, 40% dla alergenu kota i tylko około 20% osób z IgE dla tymotki, brzozy oraz 19% bez żadnych swoistych przeciwciał. U niepalących, uczulonych na roztocza ryzyko powstania nadreaktywności było 7,4 razy większe w badanej grupie niż u osób niewrażliwych na ten alergen. Podobnie zdaniem van der Heide i wsp.<sup>(12)</sup> największe znaczenie dla NO mają alergeny całoroczne, zwłaszcza roztocza kurzu domowego. Uczulone na nie dzieci częściej odpowiadają skurczem oskrzeli na wysiłek niż ich nieatopowi rówieśnicy. Według Sporik i wsp.<sup>(13)</sup> alergia na kota nawet 6-krotnie zwiększa ryzyko rozwoju nieswoistej NO.

O roli alergenów środowiskowych w NO u dzieci chorych na astmę przekonują także wyniki badań dotyczące przerwania ekspozycji. Wykazano, że przeniesienie dzieci uczulonych na roztocza z Holandii, kraju o wysokim narażeniu na te alergeny, wynoszącym 100-1000 roztoczy/gram kurzu, do Davos w Szwajcarii, gdzie ekspozycja nie przekracza 20 roztoczy/gram kurzu, bardzo znacząco zmniejszyło reaktywność na histaminę badanych<sup>(14)</sup>. Podobne efekty obserwowano po zastosowaniu specjalnych okryć na materace, które zmniejszyły ekspozycję na te alergeny i wyraźnie obniżyły w grupie chorych z czynną astmą NO i nasilenie objawów już w ciągu 8 miesięcy.

Przeciwnicy roli atopii w rozwoju NO sądzą jednak, że narażenie na swoiste alergeny wziewne tłumaczy obecność zaledwie 10-20% przypadków stwierdzonej NO<sup>(15)</sup>. Skoro znaczna część populacji pomimo atopii z dominującym uczuleniem na sierść zwierząt, jak wykazały badania autorów szwedzkich, nie ma NO, również inne czynniki muszą wpływać na jej powstawanie<sup>(11)</sup>. I tak, wyniki wieloletnich obserwacji prospektywnych przekonują, że NO zależy także od parametrów czynnościowych płuc<sup>(16)</sup>. Mniejszym wskaźnikom wentylacji w dzieciństwie odpowiada większa NO w wieku dojrzałym. U dzieci chorych na astmę, jak wynika z badań Bahceciler i wsp.<sup>(16)</sup>, mała wartość natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (*forced expiratory volume in the 1<sup>st</sup> second*, FEV<sub>1</sub>) jest też najważniejszym wskaźnikiem ciężkości NO. Jego 3-letnie obserwacje wykazały, że ani skórne uczulenie na swoiste alergeny, ani stężenie całkowitych IgE w surowicy czy nawet wiek rozpoczęcia choroby nie wpływają na wielkość NO na metacholinę, a jedynym wskaźnikiem rozwoju ciężkiej NO w przyszłości jest obniżenie wyjściowej wartości FEV<sub>1</sub> wyrażonej w procentach wartości należnej. U chorych na astmę NO koreluje też z dobową zmiennością

szczytowego przepływu wydechowego (*peak expiratory flow*, PEF). Monitorowanie zmienności tego wskaźnika pozwala pośrednio wnioskować o stopniu ciężkości nieswoistej NO. Wzrostowi NO towarzyszy zwiększenie dziennych wahań PEF, nawet przy braku objawów klinicznych<sup>(17)</sup>.

Do powstawania NO przyczyniają się również czynniki środowiskowe emitowane do atmosfery w postaci zanieczyszczeń przemysłowych i motoryzacyjnych, jednak ich rola jest złożona i raczej pośrednia. Udowodniono, że zawarte we wdychanym powietrzu związki chemiczne, zwłaszcza dwutlenek azotu (NO<sub>2</sub>) i siarki (SO<sub>2</sub>), przez drażniący wpływ na drogi oddechowe powodują wtórny do zapalenia wzrost NO. Ramadour i wsp.<sup>(18)</sup> ocenili wpływ tych gazowych zanieczyszczeń powietrza u dzieci w wieku szkolnym mieszkających co najmniej od 3 lat w okolicach Marsylii, obszarach o najwyższej we Francji ekspozycji fotochemicznej. Wykazali, że każdy badany czynnik istotnie zwiększał reaktywność oskrzeli, zwłaszcza gdy ekspozycji towarzyszył wysiłek lub prowokacja alergenem. Jak wykazali badacze holenderscy, nawet godzinne narażenie na NO<sub>2</sub> w małych stężeniach może wywołać duży wzrost nieswoistej NO u chorych na astmę. Również krótkotrwała ekspozycja na stężenia SO<sub>2</sub>, jakie spotyka się w środowisku naturalnym, może być przyczyną skurczu oskrzeli, duszności i wzrostu nieswoistej NO u takich osób<sup>(19)</sup>.

Chemiczne skażenie środowiska, zwłaszcza spalinami z silników Diesla i ozonem (O<sub>3</sub>), sprzyjają też uczuleniu na powszechnie występujące alergeny, ułatwiając ich penetrację przez uszkodzoną błonę śluzową dróg oddechowych<sup>(20)</sup>. Mogą więc wywoływać NO bezpośrednio lub pośrednio przez torowanie działania wdychanym alergenem. Duży wpływ na nadreaktywność ma zwłaszcza O<sub>3</sub>. U chorych na astmę wziewanie O<sub>3</sub> powoduje wzrost istniejącej NO<sup>(21)</sup>. Według badań Jöresa i wsp.<sup>(21)</sup> wpływa on zarówno na nieswoistą, jak i poalergenową nadreaktywność, powodując zwężenie oskrzeli nawet przy niskich stężeniach alergenu.

Rola zanieczyszczeń powietrza w NO wiąże się też z ich wpływem na parametry czynnościowe. Przeprowadzone w Szwajcarii badania oceniające odległe skutki związków pochodzących ze spalania paliw, głównego źródła SO<sub>2</sub> i NO<sub>2</sub>, wykazały istotną zależność między wzrostem ich stężenia we wdychanym powietrzu a obniżeniem wskaźników wentylacji płuc<sup>(22)</sup>. Udowodniono również, że dzieci mieszkające blisko autostrad lub w najbardziej zanieczyszczonych miastach mają mniejsze wskaźniki wentylacji i częściej stwierdza się u nich NO niż w ogólnej populacji<sup>(20)</sup>.

Tak więc należy przyjąć, że za rozwój NO u dzieci odpowiada nie jeden, lecz kilka czynników. Jest to zgodne z obserwacjami Turnera i wsp.<sup>(7)</sup>, według których NO jest w jednakowym stopniu zależna od obecności atopii, co narażenia na dym tytoniowy, jak również zakażeń

dolnych dróg oddechowych, zwłaszcza w czasie pierwszych 6 miesięcy życia. Również z badań Kolnaara i wsp.<sup>(23)</sup> wynika, że alergia, obecność obturacji oraz ostre infekcje dróg oddechowych w sposób niezależny wiążą się z występowaniem objawowej NO. Ponadto z całą pewnością cecha ta częściej dotyczy palaczy i osób biernie narażonych na dym tytoniowy.

### MOŻLIWE MECHANIZMY PATOGENETYCZNE NO

Od dawna kluczową rolę w patogenezie NO przypisuje się przewlekłemu zapaleniu, które w astmie z powodu przewagi odpowiedzi z udziałem komórek Th<sub>2</sub> oraz wydzielania interleukiny 3, 4, 5 (IL-3, IL-4, IL-5) i czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) ma charakter eozynofilowy. Stałym elementem zapalenia astmatycznego jest odwarstwienie i uszkodzenie nabłonka oskrzeli z wyłączeniem jego funkcji ochronnej. Związane z tym odsłonięcie zakończeń peptydoergicznych włókien nerwowych na drodze miejscowego odruchu aksonalnego prowadzi do wydzielania kurczących oskrzela tachykinin oraz zakłóca procesy ich degradacji przez obojętną endopeptydazę. Według Hogga i wsp.<sup>(24)</sup> to właśnie zwiększona przepuszczalność nabłonka zapewniająca łatwą dyfuzję mediatorów chemicznych do mięśni gładkich i receptorów w błonie śluzowej oskrzeli jest w głównej mierze odpowiedzialna za wzrost nieswoistej NO. Równoważną rolę odgrywają komórki nacieku zapalnego i ich produkty. Wniosek ten wypływa z badań nad wziewnym podaniem alergenu, który już w pojedynczej dawce zdolny jest wywołać u chorych na astmę trwający około 2 tygodni wzrost nieswoistej NO<sup>(25)</sup>. Ponieważ obserwowano go wyłącznie u chorych, którzy na wziewanie alergenu odpowiadali podwójną lub tylko późną reakcją astmatyczną LAR (*late allergic reaction*, LAR), rozwój NO wiązano przede wszystkim z działaniem napływających do oskrzeli komórek zapalnych. Ich znaczenie w patogenezie nadreaktywności potwierdza znalezienie dodatniej korelacji pomiędzy ilościowymi zmianami eozynofilów i limfocytów w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (*bronchoalveolar lavage*, BAL), wycinkach błony śluzowej oskrzeli i indukowanej płwocinie chorych na astmę a NO<sup>(26-29)</sup>. Podobną zależność obserwowano w odniesieniu do produktów aktywacji eozynofilów, takich jak leukotrien C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>), czynnik aktywujący płytki (*platelet-activating factor*, PAF) i białka kationowe, oraz wytwarzanych przez limfocyty czynników uwalniających histaminę z bazofilów (*histamine-releasing factors*, HRFs)<sup>(26,30)</sup>. Z badań Obase i wsp.<sup>(26)</sup> wynika, że także stężenie czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α*, TNF-α) oznaczone w indukowanej płwocinie chorych na czynną astmę oraz osób z jej wywiadem w dzieciństwie silnie koreluje

z NO. Ponieważ wzrostowi NO po prowokacji tą cytokiną, w obserwacjach Thomasa i wsp.<sup>(31)</sup>, towarzyszył napływ neutrofilów do wydzieliny dróg oddechowych chorych, sądzi się, że również te komórki uczestniczą w podtrzymywaniu NO w fazie LAR.

Znaczenie komórek tucznych w powstawaniu NO łączy się z wpływem uwalnianych przez nie cytokin na procesy międzykomórkowej adhezji i ułatwieniem napływu komórek zapalnych do oskrzeli chorych na astmę. Potwierdzają to badania, które wykazały silną korelację pomiędzy NO a wzrostem liczby mastocytów w płwocinie u dzieci chorych na astmę<sup>(27)</sup>.

Chociaż, jak się wydaje, zapalenie odgrywa bardzo ważną rolę w rozwoju NO, z całą pewnością nie może być jedynym jej mechanizmem. Ponieważ w badaniach Ichinose i wsp.<sup>(32)</sup> stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów zmniejszało NO i obturację oskrzeli, powodując jednocześnie obniżenie stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu, zmniejszenie eozynofilii oraz stężenia bradykininy w indukowanej płwocinie chorych na astmę, autorzy wysunuli hipotezę, że od zapalenia zależy jedynie odwracalny składnik NO. Istnieją też doniesienia podważające w ogóle udział zapalenia w powstawaniu NO w astmie. I tak Gruber i wsp.<sup>(33)</sup> nie znaleźli związku pomiędzy nieswoistą NO a stężeniem eozynofilowego białka kationowego (*eosinophil cationic protein*, ECP) w surowicy, które było podobne u dzieci z prawidłową i nadmierną odpowiedzią na kurczące oskrzela czynniki farmakologiczne i nefarmakologiczne. O ile ECP w surowicy nie jest najlepszym wskaźnikiem zapalenia w astmie, co może tłumaczyć brak tej korelacji, o tyle Crimi i wsp.<sup>(34)</sup> nie stwierdzili jej także w odniesieniu do innych, uznanych markerów, takich jak liczba eozynofilów, neutrofilów, limfocytów i makrofagów oraz ECP w indukowanej płwocinie, BAL i wycinkach oskrzeli pobranych od chorych na astmę całoroczną. Wykazano także, że nawet zastosowanie przeciwciał monoklonalnych blokujących IL-5, chociaż znacząco zmniejsza eozynofilię w tkankach i krwi obwodowej chorych na astmę, nie powoduje istotnych zmian NO<sup>(35)</sup>.

Ten brak zależności pomiędzy zmianami komórkowymi w drogach oddechowych chorych na astmę a NO nie wyklucza jednak roli zapalenia, a jedynie wspiera twierdzenie, że także inne czynniki, takie jak przebudowa ściany oskrzeli, wpływają istotnie na jej rozwój<sup>(36)</sup>. Te strukturalne zmiany dróg oddechowych w astmie oprócz zniszczenia nabłonka i podnabłonkowego włókienienia obejmują także zwiększone unaczynienie dróg oddechowych, depozycję proteoglikanów w ścianie oskrzeli i zmiany mięśni gładkich. Z tego względu przyjmuje się istnienie przynajmniej dwóch, niezależnych mechanizmów rozwoju NO. Pierwszy, zależny od uwalniania chemicznych mediatorów, ma krótkotrwały wpływ na czynność oskrzeli. Drugi, cytokinowo-chemokinowy, związany z aktywacją komórek nabłonka,

mięśni gładkich dróg oddechowych i napływem nowych komórek zapalnych, prowadząc do przebudowy, daje efekt długotrwały. Tezę tę potwierdza znalezienie korelacji między stopniem NO a wzrostem liczby komórek zapalnych i niektórych zmienionych składników strukturalnych, tj. depozycja podnabłonkowego kolagenu czy proteoglikanów w ścianie oskrzeli chorych.

Istnieją przekonujące dane, że z zapaleniem i właściwą astmie przebudową oskrzeli łączy się nawet bezobjawowa NO. Wprawdzie Pin i wsp.<sup>(37)</sup>, badając eozynofile w indukowanej płwocinie, stwierdzili, że ich liczba w oskrzelach dzieci z bezobjawową NO jest mniejsza niż u chorych na astmę, ale Betz i wsp.<sup>(38)</sup> wykazali, że całkowita ilość komórek zapalnych, a także kwasochłonnych w płwocinie takich osób jest większa niż u zdrowych. Inni stwierdzili, że chociaż u osób z bezobjawową NO rzadziej spotyka się ogniska włóknienia podnabłonkowego oskrzeli, to liczba eozynofili w surowicy, a także stopień złuszczenia się nabłonka oddechowego są u nich takie same jak u chorych na astmę<sup>(39)</sup>. Udział strukturalnej przebudowy w rozwoju NO potwierdzają też oparte na pletyzmografii i tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości badania amerykańskich naukowców z Baltimore<sup>(40)</sup>. Podkreślają one znaczenie dynamicznego rozděcia wywołanego zwężeniem dużych oskrzeli, jako głównego wyznacznika NO w astmie. Mierząc przy użyciu tych technik światło przekroju i grubość ściany oskrzeli różnej średnicy oraz zmiany czynnościowe przy wyjściowym napięciu mięśni gładkich oskrzeli i po uzyskaniu pełnego rozkurczu podaniem albuterolu, autorzy ocenili wpływ strukturalnych zmian na wielkość mierzonej NO u chorych na astmę. Wykazali, że budowa oskrzeli istotnie wpływa na wielkość NO przez zmiany objętości zalegającej (*residual volume*, RV) i zamykania się dróg oddechowych z jednej strony oraz zwiększenie całkowitej pojemności płuc (*total lung capacity*, TLC) z drugiej, które ostatecznie określają stopień zmniejszenia się natężonej pojemności życiowej (*forced vital capacity*, FVC).

Za znaczeniem remodelingu w rozwoju NO przemawiają również wyniki badań wycinków oskrzeli u małych dzieci. Dowodzą one, że przebudowa dróg oddechowych z depozycją kolagenu w warstwie siateczkowej i proliferacją fibroblastów stanowi bardzo wczesny etap rozwoju astmy i stwierdza się ją nawet 4 lata przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby<sup>(28)</sup>. Remodeling musi zatem pojawiać się równoległe z zapaleniem albo wręcz jest niezbędny dla powstania przewlekłego zapalenia<sup>(36)</sup>. Te zmiany składu, właściwości i ilości elementów strukturalnych dróg oddechowych wynikające z nieprawidłowych procesów naprawczych mogą być też zjawiskiem wtórnym do zapalenia. Ostatnio wykazano, że aktywacja nabłonka przez interleukinę 13 (IL-13) lub IL-4 przez uwalnianie czynnika transformującego wzrost  $\beta_2$  (*transforming growth factor*  $\beta_2$ , TGF $\beta_2$ ) odgrywa krytyczną rolę w zapoczą-

kowaniu remodelingu<sup>(41)</sup>. Z kolei z badań Sohn i wsp.<sup>(42)</sup> wynika, że ważną rolę w przebudowie struktury dróg oddechowych, nawet u osób z bezobjawową NO, odgrywa atopia. W ich badaniach grubość warstwy siateczkowej błony podstawnej i warstwy podnabłonkowej u zdrowych osób z atopią i NO była taka sama jak u chorych na astmę. Dlatego uważa się, że remodeling może też być następstwem genetycznej predyspozycji albo wrodzonych nieprawidłowości nabłonka dróg oddechowych.

Znaczenie czynników genetycznych w kształtowaniu NO od wielu lat jest tematem prac badawczych. Wykazano, że nawet u dzieci bez objawów czynnej choroby nieswoista NO jest dodatnio związana z rodzinnym wywiadem astmy. Przekonuje o tym znalezienie wyraźnej zależności pomiędzy występowaniem astmy u obu rodziców a obecnością NO u dzieci w wieku szkolnym<sup>(43)</sup>. Porównując występowanie NO zależnie od rodzinnego obciążenia chorobą, Laprise i wsp.<sup>(39)</sup> stwierdzili ją odpowiednio u 41,3% krewnych chorych na astmę i tylko 26,7% osób bez wywiadu choroby w rodzinie. Znaczenie rodzinnego występowania astmy dla rozwoju NO potwierdzili także Crane i wsp.<sup>(44)</sup>, ale tylko u dzieci atopowych. Fakt, że nie wszystkie osoby z alergią mają NO, a ci z NO mogą nie wykazywać atopii, sugeruje, że przynajmniej częściowo cecha ta ma niezależne, właściwe sobie uwarunkowania genetyczne, co jednak wymaga dalszego potwierdzenia<sup>(45)</sup>. Stwierdzono istnienie sprzężenia między NO a umiejscowionym na chromosomie 11q13 genem dla podjednostki  $\beta$  receptora IgE o wysokim powinowactwie (Fc $\epsilon$ RI- $\beta$ ) oraz znajdującymi się na chromosomie 6p genami kodującymi acetylohydrolazę PAF oraz TNF- $\alpha$ , cytokinę zaangażowaną zarówno w rozwój zapalenia, jak i wzrost reaktywności oskrzeli.

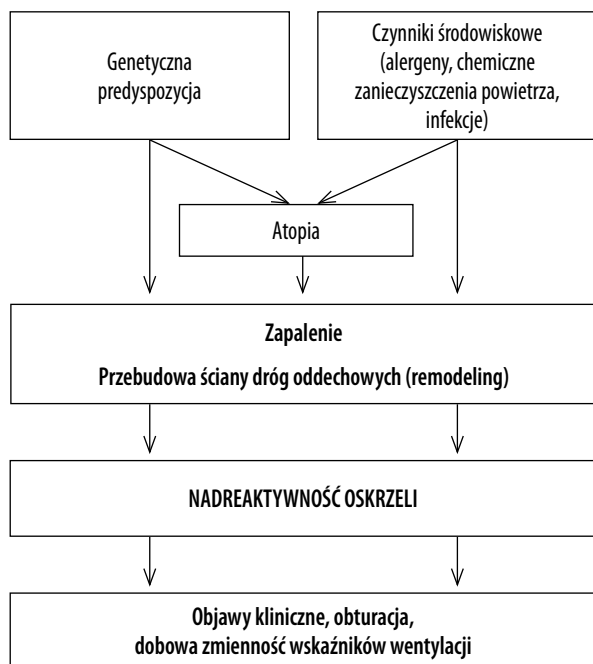
Istnieją także dowody na związek NO z genem kodującym wazoaktywny peptyd jelitowy (*vasoactive intestinal peptide*, VIP) i z polimorfizmem jądrowego czynnika transkrypcji T-bet, umiejscowionego na chromosomie 17q21, w regionie związanym z astmą i fenotypem atopowym, który reguluje rozwój komórek Th<sub>1</sub> poprzez wpływ na wytwarzanie interferonu  $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) i hamowanie cytokin Th<sub>2</sub>, takich jak IL-4 i IL-5.

Znaczenie czynników genetycznych w rozwoju NO potwierdzają też najnowsze badania Reijmerinka i wsp.<sup>(45)</sup> dotyczące interakcji narażenia na dym tytoniowy w okresie wewnątrzmacicznym z ADAM33 – pierwszym zidentyfikowanym przez pozycyjne klonowanie genem podatności do astmy związanym z NO, obecnym na chromosomie 20p13. Przekonują one, że same czynniki środowiskowe, chociaż stanowią istotny element ryzyka NO, mogą jedynie zwiększać istniejącą NO i że powstanie tej cechy wymaga ostatecznie wzajemnego oddziaływania bodźców zewnętrznych i podatności genetycznej. Jest to pierwsze badanie, które sugeruje, że ekspozycja na dym tytoniowy w życiu

plodowym wpływa na obniżenie rezerw wentylacyjnych oraz rozwój NO i astmy u dzieci przez współdziałanie z *ADAM33*. Gen ten, jak wykazały wcześniejsze obserwacje, jest obecny w fibroblastach i mięśniach gładkich dróg oddechowych, ale nie występuje na komórkach zapalnych naciekających ścianę oskrzeli chorych na astmę. Taka selektywna ekspresja *ADAM33* w mezenchymie sugeruje, że zmiany aktywności tego genu mogą leżeć u podłoża nieprawidłowej czynności komórek mięśniowych oskrzeli oraz fibroblastów i w ten sposób prowadzić do rozwoju NO w astmie. *ADAM33* koduje białka istotne dla łączenia się i adhezji komórek, przekazywania sygnałów międzykomórkowych i proteolizy. Postuluje się też jego rolę w przebudowie dróg oddechowych. *ADAM33* może rozszczepiać proliferacyjne i profibrogeniczne czynniki wzrostu, które modulują odpowiedź nabłonka i mezenchymy. Sądzi się nawet, że *ADAM33* i jego polimorfizm są bardziej związane z remodelingiem i odgrywają największą rolę w astmie niealergiczej. I chociaż Schedel i wsp.<sup>(46)</sup> w badaniach kohortowych nie stwierdzili znamiennej zależności pomiędzy polimorfizmem *ADAM33* i NO na histaminę u 7-letnich dzieci w Niemczech, to wydaje się, że skoro gen ten pełni różne funkcje w czynności komórek mezenchymalnych, zaburzenie jednej lub kilku tych działań może jednak odpowiadać za rozwój NO.

## PODSUMOWANIE

Opierając się na wynikach dotychczasowych badań, można zatem stwierdzić, że nieswoista NO w astmie jest zjawiskiem wieloczynnikowym, o złożonej i wciąż nie-



Rys. 1. Czynniki odpowiedzialne za rozwój nadreaktywności oskrzeli w astmie

jasnej patogenezie. U jej podłoża leży przewlekły proces zapalny i trwała przebudowa dróg oddechowych będące wynikiem oddziaływania czynników środowiskowych (alergeny, czynniki toksyczne, zakażenia wirusowe) na wrodzoną predyspozycję do NO (rys. 1). O ile zapalna, odwracalna składowa NO może zmniejszać się po leczeniu glikokortykosteroidami, o tyle przetrwała najpewniej zależna od remodelingu lub uwarunkowań genetycznych jej część nie podlega działaniu leków. Czynniki genetyczne prawdopodobnie wyznaczają wielkość pierwotnej NO, ale w dominującym stopniu cecha ta jest w astmie kształtowana przez współdziałanie wrodzonych predyspozycji do jej rozwoju z różnorodnymi czynnikami zewnętrznymi. Wydaje się, że przy obecnym stanie wiedzy rozdzielenie tych komponentów i ocena ich udziału w kształtowaniu NO nie są możliwe. Należy zatem przyjąć, że u osób z genetyczną predyspozycją to właśnie czynniki środowiskowe, zwłaszcza przetrwała ekspozycja na alergeny wewnętrzne lub współistniejące wirusowe zakażenia układu oddechowego, prowadzą do rozwoju procesu zapalnego, który z upływem czasu wywołuje zmiany strukturalne zwiększające NO. W ten sposób zapalenie staje się samonapędzającym się procesem z powodu zarówno zmiany w zapalnym i strukturalnym programowaniu komórek, jak i zachowaniu się troficznej jednostki nabłonkowo-mezenchymalnej w odpowiedzi na przebudowę dróg oddechowych.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

1. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Publication No 95, 3659, 1995.
2. Speight A.N.P., Lee D.A., Hey E.N.: Underdiagnosis and undertreatment of asthma in childhood. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1983; 286: 1253-1256.
3. Cockcroft D.W., Killian D.N., Mellon J.J.A., Hargreave F.E.: Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin. Allergy* 1977; 7: 235-243.
4. Sears M.R., Burrows B., Herbison G.P. i wsp.: Atopy in childhood. II. Relationship to airway responsiveness, hay fever and asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1993; 23: 949-956.
5. Cockcroft D.W., Murdock K.Y., Berscheid B.A.: Relationship between atopy and bronchial responsiveness to histamine in a random population. *Ann. Allergy* 1984; 53: 26-29.
6. Peat J.K., Toelle B.G., Dermand J. i wsp.: Serum IgE levels, atopy, and asthma in young adults: results from a longitudinal cohort study. *Allergy* 1996; 51: 804-810.
7. Turner S.W., Palmer L.J., Rye P.J. i wsp.: Determinants of airway responsiveness to histamine in children. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 462-467.
8. Sears M.R., Burrows B., Flannery E.M. i wsp.: Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1067-1071.

9. Cookson W.O.C.M., De Klerk N.H., Ryan G.R. i wsp.: Relative risks of bronchial hyper-responsiveness associated with skin-prick test responses to common antigens in young adults. *Clin. Exp. Allergy* 1991; 21: 473-479.
10. Sears M.R., Jones D.T., Holdaway M.D. i wsp.: Prevalence of bronchial reactivity to inhaled methacholine in New Zealand children. *Thorax* 1986; 41: 283-289.
11. Plaschke P., Janson C., Norrman E. i wsp.: Association between atopic sensitization and asthma and bronchial hyperresponsiveness in Swedish adults: pets, and not mites, are the most important allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 58-65.
12. van der Heide S., de Monchy J.G.R., de Vries K. i wsp.: Seasonal variation in airway hyperresponsiveness and natural exposure to house dust mite allergens in patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994; 93: 470-475.
13. Sporik R., Squillace S.P., Ingram J.M. i wsp.: Mite, cat, and cockroach exposure, allergen sensitisation, and asthma in children: a case-control study of three schools. *Thorax* 1999; 54: 675-680.
14. Platts-Mills T.A.E., Tovey E.R., Mitchell E.B. i wsp.: Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982; 2: 675-678.
15. Soriano J.B., Tobías A., Kogevinas M. i wsp.: Atopy and nonspecific bronchial responsiveness. A population-based assessment. Spanish Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1636-1640.
16. Bahceci N.N., Arikan C., Akkoc T., Barlan I.B.: Predictors for the severity of bronchial hyperreactivity in childhood asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1150-1153.
17. Douma W.R., Kerstjens H.A.M., Roos C.M. i wsp.: Changes in peak expiratory flow indices as a proxy for changes in bronchial hyperresponsiveness. Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease study group. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 220-225.
18. Ramadour M., Burel C., Lanteaume A. i wsp.: Prevalence of asthma and rhinitis in relation to long-term exposure to gaseous air pollutants. *Allergy* 2000; 55: 1163-1169.
19. Horstman D.H., Folinsbee L.J.: Sulfur dioxide-induced bronchoconstriction in asthmatics exposed for short durations under controlled conditions: a selected review. W: Utell M.J., Frank R. (red.): *Susceptibility to Inhaled Pollutants*. ASTM STP 1024, Philadelphia 1989: 195-206.
20. van Vliet P., Knappe M., de Hartog J. i wsp.: Motor vehicle exhaust and chronic respiratory symptoms in children living near freeways. *Environ. Res.* 1997; 74: 122-132.
21. Jörres R., Nowak D., Magnussen H.: The effect of ozone exposure on allergen responsiveness in subjects with asthma or rhinitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 56-64.
22. Ackermann-Lieblich U., Leuenberger P., Schwartz J. i wsp.: Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) Team. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 122-129.
23. Kolnaar B.G.M., Folgering H., van den Hoogen H.J.M., van Weel C.: Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in adolescents and young adults. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 44-50.
24. Hogg J.C.: Bronchial mucosal permeability and its relationship to airways hyperreactivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1981; 67: 421-425.
25. Grzelewska-Rzymowska I., Gondorowicz K., Cieślewicz G., Roźniecki J.: Przebieg reaktywności oskrzeli na histaminę po skurczu oskrzeli wywołanym wziewnie podanym alergenem u chorych na astmę oskrzelową. *Pneumonol. Allergol. Pol.* 1995; 63: 273-280.
26. Obase Y., Shimoda T., Mitsuta K. i wsp.: Correlation between airway hyperresponsiveness and airway inflammation in a young adult population: eosinophil, ECP, and cytokine levels in induced sputum. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001; 86: 304-310.
27. Gibson P.G., Saltos N., Borgas T.: Airway mast cells and eosinophils correlate with clinical severity and airway hyperresponsiveness in corticosteroid-treated asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 752-759.
28. Pohunek P., Warner J.O., Turzíkóvá J. i wsp.: Markers of eosinophilic inflammation and tissue re-modelling in children before clinically diagnosed bronchial asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005; 16: 43-51.
29. Robinson D.S., Ying S., Bentley A.M. i wsp.: Relationships among numbers of bronchoalveolar lavage cells expressing messenger ribonucleic acid for cytokines, asthma symptoms, and airway methacholine responsiveness in atopic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993; 92: 397-403.
30. Rak S., Björnson A., Håkanson L. i wsp.: The effect of immunotherapy on eosinophil accumulation and production of eosinophil chemotactic activity in the lung of subjects with asthma during natural pollen exposure. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 88: 878-888.
31. Thomas P.S., Yates D.H., Barnes P.J.: Tumor necrosis factor-alpha increases airway responsiveness and sputum neutrophilia in normal human subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 76-80.
32. i wsp.: Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component: role of airway inflammation and airway calibre. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 248-253.
33. Gruber W., Eber E., Pflieger A. i wsp.: Serum eosinophil cationic protein and bronchial responsiveness in pediatric and adolescent asthma patients. *Chest* 1999; 116: 301-305.
34. Crimi E., Spanevello A., Neri M. i wsp.: Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 4-9.
35. Leckie M.J., ten Brinke A.T., Khan J. i wsp.: Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356: 2144-2148.
36. Davies D.E., Wicks J., Powell R.M. i wsp.: Airway remodeling in asthma: new insights. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 215-225.
37. Pin I., Radford S., Kolendowicz R. i wsp.: Airway inflammation in symptomatic and asymptomatic children with methacholine hyperresponsiveness. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 1249-1256.
38. Betz R., Kohlhäufel M., Kassner G. i wsp.: Increased sputum IL-8 and IL-5 in asymptomatic nonspecific airway hyperresponsiveness. *Lung* 2001; 179: 119-133.
39. Laprise C., Boulet L.P.: Airway responsiveness and atopy in families of patients with asthma. *Clin. Invest. Med.* 1996; 19: 461-469.
40. Brown R.H., Pearse D.B., Pyrgos G. i wsp.: The structural basis of airways hyperresponsiveness in asthma. *J. Appl. Physiol.* 2006; 101: 30-39.
41. Richter A., Puddicombe S.M., Lordan J.L. i wsp.: The contribution of interleukin (IL)-4 and IL-13 to the epithelial-mesenchymal trophic unit in asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001; 25: 385-391.

42. Sohn S.W., Chang Y.S., Lee H.S. i wsp.: Atopy may be an important determinant of subepithelial fibrosis in subjects with asymptomatic airway hyperresponsiveness. *J. Korean Med. Sci.* 2008; 23: 390-396.
43. Peat J.K., Britton W.J., Salome C.M., Woolcock A.J.: Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian schoolchildren. II. Relative importance of associated factors. *Clin. Allergy* 1987; 17: 283-290.
44. Crane J., O'Donnell T.V., Prior I.A., Waite D.A.: The relationships between atopy, bronchial hyperresponsiveness, and a family history of asthma: a cross-sectional study of migrant Tokelauan children in New Zealand. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989; 84: 768-772.
45. Reijmerink N.E., Kerkhof M., Koppelman G.H. i wsp.: Smoke exposure interacts with *ADAM33* polymorphisms in the development of lung function and hyperresponsiveness. *Allergy* 2009; 64: 898-904.
46. Schedel M., Depner M., Schoen C. i wsp.: The role of polymorphisms in *ADAM33*, a disintegrin and metalloprotease 33, in childhood asthma and lung function in two German populations. *Respir. Res.* 2006; 7: 91.