

Udział pęcherzyków płucnych i drobnych oskrzeli w etiopatogenezie astmy oskrzelowej

The role of alveoli and small airways in pathogenesis of asthma

BARBARA RYMARCZYK, EDMUND ROGALA

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej Śląskiej Akademii Medycznej, ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze

Astma oskrzelowa jest przewlekłą chorobą związaną etiopatogenetycznie z rozlanym odczynem zapalnym toczącym się w błonie śluzowej nie tylko dużych oskrzeli. Udział procesu zapalnego toczącego się w obrębie oskrzelików i pęcherzyków płucnych w przebiegu astmy oskrzelowej jest aktualnym przedmiotem badawczym. Rozwój technik wizualizacyjnych, morfometrycznych i immunocytochemicznych pozwala na coraz dokładniejszą ocenę stanu obwodowych struktur układu oddechowego, a nowe generacje nośników i aerozoli umożliwiające rozbięcie cząstki leku do mniejszych rozmiarów, umożliwiając penetrację do drobnych oskrzeli, stwarzają nadzieję na opracowanie nowych metod leczenia i kontroli astmy.

Alergia Astma Immunologia, 2005, 10(2), 59-62

Słowa kluczowe: *astma, drobne oskrzela*

Asthma is defined as a complex, chronic, inflammatory disease concerning besides proximal airways and distal parts of bronchi as well, though mechanisms involved in that process are still poorly understood. In this review we highlight the potential role of the small airways inflammation in the pathogenesis of asthma.

Recent studies with use of invasive and noninvasive procedures prove that the distal airways indisputably play a significant role in asthma pathogenesis. Recently improved morphometric, immunocytochemical techniques and fiberoptic imaging enable a better access to distal structures of the airways. New inhaler propellants and formulations resulting in a smaller particle size may penetrate more effectively into the peripheral regions of the lung and would lead to the development of a new treatment strategy.

Alergia Astma Immunologia, 2005, 10(2), 59-62

Key words: *asthma, small airways*

Astma oskrzelowa jest chorobą związaną etiopatogenetycznie z rozlanym odczynem zapalnym toczącym się w błonie śluzowej dróg oddechowych. Fakt ten znalazł odzwierciedlenie w aktualnej definicji astmy przyjętej przez GINA [1], brak natomiast jednoznacznych danych na temat udziału w procesie zapalnym najbardziej dystalnych części układu oddechowego, jakim są drobne oskrzeliki o średnicy mniejszej niż 2 mm, pozbawione chrzęstnego szkieletu rozciągające się aż do przewodów pęcherzykowych oraz pęcherzyki płucne [2]. Być może pełne wyjaśnienie i zrozumienie zjawisk toczących się w dystalnych odcinkach dróg oddechowych stanie się kluczem do powstania nowych generacji leków o zmienionej formule i zwiększonej penetracji do drzewa oskrzelowego, a tym samym podniesienia skuteczności leczenia. Pewną rolę w wywoływaniu stanu zapalnego w drobnych drogach oddechowych przypisuje się czynnikiowi środowiskowemu. Cząsteczki zanieczyszczeń powietrza o ultra-małych rozmiarach (< 0,1 μm średnicy) cechują

się znacznym potencjałem oksydacyjnym i przedostając się do drobnych oskrzeli wywołują w nich stan zapalny, a te które docierają do pęcherzyków płucnych upośledzają wymianę gazową [3]. Zjawisko to dotyczy również osób zdrowych, u których nie dochodzi do uchwytanych objawów klinicznych, zaburzeń wentylacji oraz wymiany gazowej.

Obraz histopatologiczny drobnych dróg oddechowych w astmie

Obserwacje poczynione w ciągu ostatnich kilku lat dowodzą, że drobne drogi oddechowe (oskrzeliki końcowe i pęcherzyki płucne) są miejscem o szczególnie wzmożonej syntezie cytokin typu Th2 [4]. Prowadzi to w konsekwencji do wytworzenia nacieku zapalnego, w którym dominują eozynofile. Komórki zapalne stanowią obfite źródło wytwarzania cytokin prozapalnych, czynników wzrostu, a także mediatorów reakcji zapalnej, wśród których największe znaczenie przypisuje się histaminie,

leukotrienom oraz czynnikowi aktywującemu płytki. Eozynofile są również źródłem białek MBP (*Major Basic Protein*) i ECP (*Eosinophil Chemotactic Protein*), które wspólnie z toksycznymi rodnikami tlenu oraz proteazami w istotny sposób przyczyniają się do niszczenia struktur nabłonkowych dróg oddechowych [5].

Badania Haleya i wsp. [6] dowiodły istotnej różnicy w obrazie histopatologicznym zapalenia toczącego się w błonie śluzowej dużych i drobnych oskrzeli. W dużych oskrzelach największe nagromadzenie leukocytów obserwowano pomiędzy błoną podstawną, a warstwą komórek mięśni gładkich, natomiast w drobnych oskrzelikach skupiały się one w największych ilościach pomiędzy warstwą mięśniówki gładkiej, a przestrzenią pęcherzykową.

Balzar i wsp. [7] dokonali analizy porównawczej składu komórkowego nacieku zapalnego w biopatach tkanki płucnej uzyskanych metodą biopsji transtorakalnej oraz w wycinkach mięszu płucnego pobranego w trakcie zabiegu operacyjnego z otwarciem klatki piersiowej. Wyniki uzyskane w obu grupach były porównywalne, co uzasadnia uznanie przyżyciowej biopsji transtorakalnej, a następnie histopatologicznej oceny pobranego materiału za skuteczną metodę obiektywnej oceny stanu najbardziej obwodowych części dróg oddechowych. Gwałtowny rozwój technik endoskopowych, który dokonał się w ostatnich latach pozwolił na wdrożenie nowych metod diagnostycznych opartych na pobieraniu fragmentów tkanki płucnej drogą biopsji transbronchialnej uzupełnionej o analizę morfometryczną i immunocytochemiczną pobranych wycinków [8].

In't Veen i wsp. [9] dokonali ciekawych spostrzeżeń w grupie chorych na łagodną astmę, wyodrębniając z niej dwie podgrupy. Chorzy w pierwszej podgrupie charakteryzowali się znaczną częstością zaostrzeń choroby, natomiast w drugiej obserwowano stabilny przebieg astmy, bez zaostrzeń. Chorych z obu podgrup różniła jedynie objętość zamknięcia, sugerując, że częste zaostrzenia są związane z większą reaktywnością obwodowych dróg oddechowych w odpowiedzi na bodziec sprawczy. Istnienie istotnych różnic w ciśnieniu, przepływie, a co za tym idzie – oporności drobnych dróg oddechowych u chorych na łagodną astmę, bez uchwytynych objawów klinicznych i w grupie zdrowych ochotników potwierdził Wagner i wsp. [10]. Innym parametrem ocenianym w trakcie badań bronchofiberoskopowych było ciśnienie zamknięcia drobnych oskrzelików u chorych na tzw. astmę nocną, u których zaobserwowano statystycznie znamienne wyższe wartości, aniżeli u osób zdrowych [11]. Astma nocna jest przez wielu autorów postrzegana jako efekt niedostatecznej kontroli choroby. Niektórzy autorzy dopatrują się również różnic w fizjologicznej reakcji zmiany oporności dróg oddechowych w odpowiedzi na zmiany objętości płuc. Zaburzenie tej regulacji, obserwowane u osób na „astmę nocną”, jest obarczane odpowiedzialnością za skłonność do nocnego skurczu oskrzeli u osób

z tłym się zapaleniem w obrębie drobnych oskrzelików [12]. Analiza wycinków mięszu płucnego pobranych drogą biopsji transbronchialnej od chorych z astmą nocną [13,14] wykazała szczególnie obfity udział eozynofików i limfocytów Th4 w nacieku zapalnym dotyczącym pęcherzyków płucnych wskazując na kluczowy udział tych komórek w procesie zaostrzenia astmy oskrzelowej. Odmienne obserwacje poczyniono w stosunku do chorych na ciężką, steroidooporną astmę, u których w nacieku zapalnym mięszu płucnego dominują neutrofile. Rozstrzygnięcie, czy jest to konsekwencją przewlekłego stosowania dużych dawek glikokortykosteroidów, czy też odmienności patofizjologicznych tych postaci astmy, pozostaje nadal kwestią otwartą.

Cytokiny i mediatory zapalenia w drobnych drogach oddechowych

Bardzo cenne badanie przeprowadził Schulman i wsp. [15] oceniając stężenia mediatorów reakcji zapalnej uwalnianych przez tkankę płucną oraz przez błonę śluzową dużych oskrzeli po stymulacji alergenowej w warunkach *in vitro*. Szczegółowej analizie poddane zostały wartości stężeń prostaglandyn, tromboksanu B2 oraz histaminy. Wyniki tych badań wykazały, że mięsz płucny w odpowiedzi na stymulację alergenem jest zdolny do uwalniania mediatorów reakcji zapalnej (TXB2, PGE) w stężeniach 2-3-krotnie wyższych, a histaminy aż 5-krotnie wyższych, aniżeli błona śluzowa dużych oskrzeli.

Kraft i wsp. [13] dokonali oceny składu komórkowego nacieku zapalnego (limfocyty CD4+, eozynofile) w obrębie tkanki płucnej oraz błony śluzowej dużych oskrzeli, a następnie korelacji nasilenia stanu zapalnego w tych regionach z funkcją wentylacyjną ocenianą za pomocą spirometrii. Wyniki badań sugerują, że nasilenie stanu zapalnego w obrębie pęcherzyków płucnych koreluje ujemnie z nocnym spadkiem wartości spirometrycznych. Zależności takiej nie udało się wykazać w przypadku proksymalnego odcinka dróg oddechowych. Ciekawym uzupełnieniem tych badań była ocena stężeń IL-4 oraz IL-5 modulujących czynność eozynofików w transbronchialnych biopatach tkanki płucnej oraz biopatach błony śluzowej dużych oskrzeli. Otrzymane wyniki były zbieżne z obserwacjami Schulmanna [15] i dowiodły przewagi udziału tkanki płucnej w generowaniu mediatorów reakcji zapalnej nad komórkami nabłonka proksymalnych dróg oddechowych.

Obecność nacieków zapalnych z dominacją eozynofików w błonie śluzowej drobnych oskrzeli jest niekwestionowaną cechą procesu zapalnego toczącego się w obrębie dróg oddechowych chorych na astmę, niejasne jednak pozostają mechanizmy prowadzące do rekrutacji komórek zapalnych do obwodowych oskrzelików. W celu wyjaśnienia tego zjawiska Taha i wsp. [16] dokonali oceny ekspresji dwóch chemokin o działaniu chemotaktycznym w stosunku do eozynofików: eotaksyny i MCP-4 (*Monocyte*

Chemotactic Protein) w tkance płucnej pobranej od 6 osób chorych na astmę i porównaniu uzyskanych wartości z analogicznymi w tkance płucnej osób zdrowych. Otrzymane wyniki dowiodły istnienia prostej zależności pomiędzy ekspresją eotaksyny, a liczbą eozynofiliów rekrutowanych w nacieku zapalnym. Wykazano znaczną ekspresją obu chemokin w tkance pochodzącej z obwodowych dróg oddechowych dowodząc ich istotnego udziału w procesie zapalenia toczącego się w drobnych oskrzelach u osób chorych na astmę oskrzelową. Procesy te zostały dokładniej udokumentowane w populacji osób dorosłych. Z przyczyn obiektywnych (ograniczenia natury etycznej) obserwacje dotyczące nasilenia stanu zapalnego u dzieci opierają się głównie na metodach pośrednich, takich jak: pomiary stężenia tlenu azotu i nadtlenu wodoru w powietrzu wydychanym lub stężenia cytokin w surowicy i moczu [17], co w pewnym stopniu utrudnia ocenę udziału drobnych dróg oddechowych w procesie zapalenia astmatycznego.

Pewne nadzieje na określenie rzeczywistego udziału obwodowych dróg oddechowych w patogenezie astmy oskrzelowej wzbudziła możliwość identyfikacji komórek Clara w nabłonku wyścielającym drobne oskrzeliki. Komórki te wytwarzają białko CC10 (*Clara cell 10 kilodalton protein*), któremu przypisuje się właściwości immunomodulujące i przeciwzapalne. Shijubo i wsp. [18] wykazali znamienne statystycznie obniżenie stężenia tego białka w oskrzelikach osób chorych na astmę w porównaniu z osobami zdrowymi, a także ujemną korelację stężenia tego parametru z liczbą komórek zapalnych naciekających błonę śluzową oskrzelików, wskazując na istotną rolę niedoboru tego białka nie tylko w inicjowaniu procesu zapalnego, ale również w jego podtrzymywaniu, a tym samym przyczynianiu się do pogorszenia stanu klinicznego.

Bliższe poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za nasilenie i podtrzymywanie stanu zapalnego w drogach oddechowych może się przyczynić do powstania nowych możliwości terapeutycznych. Wyniki badań Aydt'a i wsp. [19] wskazują na istotną rolę należących do rodziny glikoprotein selektywnych E-, P- i L- w procesach toczenia się i przylegania leukocytów. Potwierdziły to wyniki badań przeprowadzonych na wielu modelach zwierzęcych. Zastosowanie w terapii syntetycznej panselektywny – Bimosiamosy, być może w przyszłości okaże się skutecznym narzędziem farmakologicznym zmniejszającym nasilenie przewlekłego stanu zapalnego toczącego się w drobnych drogach oddechowych chorych na astmę.

Nieinwazyjne metody badań drobnych dróg oddechowych

W ostatnich latach zostały podjęte próby oceny stanu morfologicznego drobnych oskrzeli przy użyciu nieinwazyjnych metod. Dubus i wsp. [20] opisali możliwość oceny pogrubienia ścian drobnych oskrzeli oraz uwidocznienia hipodensyjnych złogów w obrazach uzyskanych w to-

mografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (HRCT). Obserwacje te dotyczyły dzieci chorych na astmę, ale istnieją podstawy, aby sądzić, że analogiczne zmiany zachodzą w drogach oddechowych osób dorosłych. Autorzy tego opracowania postulują, że proces niszczenia struktury drobnych dróg oddechowych zostaje zainicjowany przez ekspozycję na dym tytoniowy *in utero* oraz infekcje dróg oddechowych we wczesnym dzieciństwie. W dalszych etapach życia osobniczego procesy te ulegają nasileniu, zwłaszcza przy współistniejącej ekspozycji na dodatkowe czynniki uszkodzające nabłonek dróg oddechowych.

Naturalną konsekwencją przewlekłego procesu zapalnego oraz odwracalnego skurczu drobnych oskrzeli jest upośledzenie wentylacji pęcherzykowej. Badanie metodą rezonansu magnetycznego ³He może dostarczyć szczegółowych informacji na ten temat. Altes i wsp. [21] dokonali próby zastosowania obrazowania ³He w technice rezonansu magnetycznego w celu oceny stopnia wentylacji pęcherzykowej u osób chorych na astmę i porównali go z wynikami uzyskanymi w grupie osób zdrowych, wykazując, że metoda ta oprócz braku inwazyjności cechuje się również innymi zaletami: umożliwia wizualizację wentylacji pęcherzykowej w celach diagnostycznych oraz kontrolę skuteczności stosowanej farmakoterapii. Podobne wnioski wyciągnęli Hansell i wsp. [22] na podstawie oceny regionalnej hypowentylacji pęcherzykowej oraz obecności obszarów obniżonej perfuzji w tomografii komputerowej u osób chorych na astmę. Badanie to w połączeniu z histopatologiczną analizą obrazu [23] stanowi cenne narzędzie w prowadzeniu diagnostyki różnicowej stanów bronchospastycznych.

Konsekwencje terapeutyczne lokalizacji procesu chorobowego w astmie

Analiza zmian zachodzących w drobnych oskrzelikach oraz w pęcherzykach płucnych ma przede wszystkim istotny aspekt praktyczny. Penetracja kortykosteroidów wziewnych w postaci aerozoli na nośniku CFC (chlorofluorokarbony) w głąb dystalnych odcinków dróg oddechowych jest znacznie ograniczona rozmiarem cząsteczki. Dużą nadzieję budzą nowe generacje aerozoli na nośniku HFA (hydrofluoroalkany), w których rozmiar cząsteczki udało się zmniejszyć prawie 4-krotnie [24, 25].

W świetle powyżej cytowanych doniesień i obserwacji, procesy zapalne toczące się w obrębie najbardziej obwodowych struktur układu oddechowego wydają się mieć kluczowe znaczenie dla przebiegu, obrazu klinicznego oraz skuteczności leczenia astmy oskrzelowej. Korzystna jest tendencja do poszukiwania jak najmniej inwazyjnych metod oceny morfologii i czynności najdrobniejszych dróg oddechowych. Niekwestionowany postęp w dziedzinie technik wizualizacyjnych, morfometrycznych i immunocytochemicznych stwarza nadzieję na wykorzystanie dotychczas poczynionych obserwacji w opracowaniu nowych metod leczenia i kontroli astmy.

Piśmiennictwo

1. Global Initiative for Asthma – National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, uaktualniona (2002 r.) wersja dokumentu opublikowanego w 1995 r.
2. James AL. Peripheral airways in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2: 166-174.
3. Pietropaoli AP, Frampton MW, Hyde RW i wsp. Pulmonary function, diffusing capacity and inflammation in healthy and asthmatic subjects exposed to ultrafine particles. *Inhal Toxicol* 2004; 16: 59-72.
4. Tulic MK, Christodouloupoulos P, Hamid Q. Small airway inflammation in asthma. *Respir Res* 2001; 2: 333-339.
5. Filley WV, Holley KE, Kephart GM i wsp. Identification by immunofluorescence of eosinophil granule major basic protein in lung tissue of patients with bronchial asthma. *Lancet* 1982; 1: 11-16.
6. Haley KJ, Sunday MF, Wiggs BR i wsp. Inflammatory cell distribution within and along asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 565-572.
7. Balzar S, Wenzel SE, Chu HW. Transbronchial biopsy as a tool to evaluate small airways in asthma. *Eur Respir J* 2002; 20: 254-259.
8. Tashkin DP. The role of small airway inflammation in asthma. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23: 233-242.
9. In't Veen JCCM, Beekman AJ, Bel EH i wsp. Recurrent exacerbations in severe asthma are associated with enhanced airway closure during stable episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1902-1906.
10. Wagner EM, Liu MC, Weinmann GG i wsp. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 584-588.
11. Kraft M, Paak J, Martin RJ i wsp. Elevated peripheral airway resistance in nocturnal asthma is due to differing contributions from the airway and parenchyma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 629.
12. Irvin CG, Pak J, Martin RJ. Airway parenchyma uncoupling in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 50-56.
13. Kraft M, Martin RJ, Wilson S i wsp. Lymphocyte and eosinophil influx into alveolar tissue in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 228-234.
14. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S i wsp. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1505-1510.
15. Schulman ES, Adkinson NF, Newell HH. Cyclo-oxygenase metabolites in human lung anaphylaxis.: airway vs. parenchyma. *J Appl Physiol Respir Environ Exercise Physiol* 1982; 53: 589-595.
16. Taha RA, Minshall EM, Miotto D i wsp. Eotaxin and monocyte chemotactic protein-4 mRNA expression in small airways of asthmatic and nonasthmatic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 476-483.
17. Van Aalderen WM, Sprickelman AB, Hoekstra MO. Is childhood asthma an inflammatory disease? *Allergy* 1999; 49: 62-67.
18. Shijubo N, Itoh Y, Yamaguchi T i wsp. Clara cell protein-positive epithelial cells are reduced in small airways of asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 930-933.
19. Aydt E, Wolff G. Development of synthetic pan-selectin antagonists: a new treatment strategy for chronic inflammation in asthma. *Pathobiology* 2002-2003; 70: 297-301.
20. Dubus JC, de Blick J, Mezzi K. Role des petites vices aeriennes dans l'asthme de l'enfant. *Rev Mal Respir* 2004; 21: 737-742.
21. Altes TA, Powers PL, Knight-Scott J i wsp. Hyperpolarized 3He MR lung ventilation imaging in asthmatics: preliminary findings. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 378-384.
22. Hansell DM. Small airways diseases: detection and insights with computed tomography. *Eur Respir J* 2001; 17: 1294-1313.
23. Jeffery PK. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: S28-38.
24. Martin RJ. Therapeutic significance of distal airway inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 447-460.
25. Sutherland ER, Martin RJ. Distal lung inflammation in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 119-124.