

Współczesne poglądy na patogenezę powysiłkowego skurczu oskrzeli u chorych na astmę

Current insights on exercise-induced bronchoconstriction pathogenesis in asthmatic patients

ZIEMOWIT ZIĘTKOWSKI¹, MATEUSZ ŁUKASZYK², ELŻBIETA ZIĘTKOWSKA^{3,4}, ANNA BODZENTA-ŁUKASZYK¹

¹ Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

² Studium Doktoranckie, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

³ Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

⁴ Państwowa Wyższa Szkoła Informatyki i Przedsiębiorczości w Łomży - Instytut Medyczny w Łomży

Streszczenie

Kaszel, świsty i duszności nasilające się po wysiłku fizycznym należą do typowych objawów astmy oraz parametrów kontroli choroby. W czasie intensywnego wysiłku dochodzi do ochłodzenia dolnych dróg oddechowych, wysuszenia błony śluzowej układu oddechowego, wzrostu jej osmolarności, uwolnienia mediatorów z komórek tucznych, skurczu mięśni gładkich oraz uszkodzenia komórek nabłonkowych. Najnowsze doniesienia potwierdzają związek powysiłkowego skurczu oskrzeli z procesem zapalnym leżącym u podłoża astmy, aktywacją komórek śródłonka naczyń, płytek krwi, wzrostem ekspresji szeregu mediatorów prozapalnych, co w znacznym stopniu powinno warunkować postępowanie terapeutyczne.

Słowa kluczowe: powysiłkowy skurcz oskrzeli, astma, patogeneza, wysiłek

Summary

Cough, wheezing and dyspnea followed by physical activity are the syndromes as well as control parameters typical of asthma. Strenuous exercise evokes a decrease in temperature of the air passing through lower airways, desiccating the airway's mucus membrane and increasing its osmolality leading to mast cells degranulation, mediator release, bronchial smooth muscles constriction and epithelium damage. The latest data confirms the indubitable correlation between the ongoing inflammatory process characteristic of asthma and the airway epithelium, platelet activation and an increase in pro-inflammatory mediator expression, which should determine the therapeutic proceedings.

Keywords: exercise induced bronchoconstriction, asthma, pathogenesis, exercise

© Alergia Astma Immunologia 2014, 19 (3): 126-129

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 11.08.2014

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Prof. dr hab. n. med. Ziemowit Ziętkowski

Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Ul. Skłodowskiej 24A, 15-276 Białystok

Tel. +48 85 7468373, e-mail: z.zietkowski@wp.pl

Wprowadzenie

U większości chorych na astmę wysiłek fizyczny może powodować nasilenie objawów, które określamy powysiłkowym skurczem oskrzeli (PSO) [1]. Powysiłkowa duszność pojawia się u 50-80% pacjentów chorych na astmę. Rzadko spotyka się przypadki, w których napady duszności występują wyłącznie po wysiłku. Jako kryterium diagnostyczne przyjmuje się dodatni wynik próby wysiłkowej. PSO oskrzeli występuje w okresie od 1 do 15 minut po zakończeniu wysiłku i najczęściej ustępuje samoistnie w ciągu 60 minut. Wysiłek fizyczny należy do czynników najczęściej wywołujących napady duszności u chorych na astmę [2]. Zgłaszane przez chorych dolegliwości występujące po wysiłku lub dodatni test wysiłkowy stanowią istotne elementy diagnostyczne u chorych na astmę, jak również parametry kontroli choroby. Problem PSO dotyczy dzieci, młodzieży, aktywnych fizycznie i zawodowo dorosłych pacjentów, często prowadzi do ograniczenia aktywności fizycznej, zawodowej i uprawiania sportu.

Historyczne podejście do patogenezy PSO

Skurcz oskrzeli powstający w wyniku wysiłku jest zależny od zmian temperatury zachodzących w drogach oddechowych. W czasie wysiłku powodującego przyspieszone oddychanie, górne drogi oddechowe nie są w stanie w wystarczającym stopniu ogrzać i nawilżyć wdychanego powietrza. Powoduje to ochłodzenie dolnych dróg oddechowych, wysuszenie błony śluzowej układu oddechowego i nawilżanie powietrza znajdującego się w drogach oddechowych kosztem błony śluzowej [3]. Nasilenie powysiłkowego skurczu oskrzeli zależy wprost proporcjonalnie od stopnia utraty wody przez błonę śluzową układu oddechowego. Reakcja ze strony oskrzeli pojawia się kilka minut po zaprzestaniu intensywnego wysiłku. Według teorii naczyniowej, podczas wysiłku dochodzi do zwężenia naczyń krwionośnych błony śluzowej drzewa oskrzelowego, a następnie do ich rozszerzenia, przekrwienia, obrzęku błony śluzowej oraz skurczu oskrzeli [4].

Zaproponowano również alternatywną teorię patogenezы PSO. Decydujące znaczenie może mieć wynikający z utraty wody wzrost osmolarności błony śluzowej, który powoduje uwolnienie mediatorów z komórek tucznych, skurcz mięśni gładkich oraz uszkodzenie komórek nabłonkowych. Zmiany temperatury i osmolarności wydzieliny śluzowej pokrywającej komórki nabłonkowe są przyczyną uwalniania mediatorów powodujących skurcz oskrzeli [5].

Udział mediatorów procesu zapalnego w patogenezie PSO

Patogeneza powysiłkowego skurczu oskrzeli związana jest z nasileniem procesu zapalnego charakterystycznego dla astmy.

W badaniach przeprowadzonych u sportowców uprawiających narciarstwo biegowe wykazano, że powtarzająca się przewlekła hiperwentylacja zimnym powietrzem wpływa na występowanie przewlekłych schorzeń dolnych dróg oddechowych, prowadzi do przebudowy ścian oskrzeli i ograniczenia przepływu powietrza w następstwie intensywnego wysiłku [6].

Eozynofile pełnią kluczową rolę w patogenezie astmy. Występowanie PSO u chorych na astmę zależne jest od nasilenia procesu zapalnego, związanego ze zwiększeniem liczby tych właśnie komórek. Opisano korelację pomiędzy ciężkością skurczu oskrzeli wywołanego wysiłkiem a eozynofilią we krwi obwodowej i ECP w surowicy. U chorych z PSO wykazano wzrost liczby eozynofiliów w płwocinie indukowanej [7]. Eozynofile uczestniczą w procesie uszkodzenia tkanek poprzez uwalnianie cytotoksycznych substancji, takich jak eozynofilowe białko kationowe (ECP), główne białko zasadowe (MBP), peroksydaza eozynofilowa, jak również produkcję chemokiny. Chemokiny, takie jak eotaksyna i RANTES, ułatwiają migrację i aktywację komórek zapalnych, w tym eozynofiliów.

W badaniach *in vitro* wykazano, że wytworzenie środowiska hyperosmolalnego powoduje uwalnianie mediatorów chemotaktycznych z komórek nabłonka oskrzeli [8]. Yoshikawa potwierdził zależność pomiędzy ciężkością PSO a eozynofilią w płwocinie indukowanej oraz stężeniem ECP u chorych na astmę [9]. Świadczy to o wysokiej wartości predykcyjnej eozynofilii w indukowanej płwocinie dla wystąpienia PSO u chorych na astmę. Z drugiej strony, powysiłkowy skurcz oskrzeli na skutek uwalniania licznych mediatorów z komórek tucznych, śródbłonka naczyń oraz błony śluzowej oskrzeli, nasila proces zapalny związany z obecnością eozynofiliów [10].

Potwierdzono również udział innych mediatorów w patogenezie PSO. Lee wykazał, że w czasie dodatkowego testu wysiłkowego dochodzi do wzrostu uwalniania czynnika chemotaktycznego neutrofilów [11]. Csoma opisał wzrost poziomu adenozyiny w kondensacie powietrza wydychanego u chorych na astmę w przebiegu PSO. Wzrost był tym większy, im większy był stopień skurczu oskrzeli po wysiłku [12].

W wielu badaniach wykazano istotną rolę śródbłonka naczyń w patogenezie chorób o podłożu zapalnym. Komórki śródbłonka posiadają nie tylko zdolność uwalniania mediatorów prozapalnych, ale również mogą wpływać na

adhezję i migrację leukocytów. Potwierdzono korelację pomiędzy nasileniem skurczu oskrzeli w następstwie wysiłku fizycznego a wzrostem stężenia trombomoduliny w surowicy. Obserwacje te mogą sugerować, iż uszkodzenie śródbłonka naczyniowego układu oddechowego może być jednym z ważnych mechanizmów PSO u chorych na astmę [13].

Komórki nabłonka układu oddechowego zdolne są do produkcji i uwalniania endoteliny-1 (ET-1). Źródłem ET-1 mogą być również komórki śródbłonka naczyń oraz komórki uczestniczące w procesie zapalnym, takie jak makrofagi i komórki tuczne. W płynie uzyskanym z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego wykazano u chorych na astmę podwyższone stężenia ET-1 w porównaniu z osobami zdrowymi, wartości te wzrastały wraz ze stopniem ciężkości astmy [14]. Endotelina -1, poprzez wzrost ekspresji czynnika wzrostu kolonii granulocytów-makrofagów (GM-CSF) na ludzkich fibroblastach, może bezpośrednio wpływać na wzrost liczby eozynofiliów w oskrzelach, jak również indukować proliferację i włóknienie mięśni gładkich oskrzeli. Interakcja pomiędzy ET-1 a innymi cytokinami, które są czynnikami wzrostu dla miofibroblastów zlokalizowanych w warstwie podnabłonkowej, wydaje się mieć kluczowe znaczenie w rozwoju przebudowy ściany oskrzeli u chorych na astmę [15]. Potwierdzono wzrost stężenia ET-1 i TGF- β 1 w osoczu po zadziałaniu bodźca mechanicznego podobnego do obserwowanego w czasie skurczu oskrzeli [16].

ET-1 zmniejsza migrację komórek nabłonka układu oddechowego, nasila proliferację fibroblastów i komórek mięśni gładkich oskrzeli. Może to prowadzić do upośledzenia procesów naprawczych uszkodzonego nabłonka oskrzeli oraz przebudowy oskrzeli u chorych na astmę [17].

W badaniach własnych wykazano, że w następstwie intensywnego wysiłku fizycznego prowadzącego do skurczu oskrzeli u chorych na astmę dochodzi do uszkodzenia i aktywacji komórek śródbłonka naczyniowego. Wpływa to na uwalnianie mediatorów zapalnych, takich jak endotelina-1, jak również cząsteczek adhezyjnych, które poprzez wpływ na migrację komórek zapalnych oraz interakcje z innymi cytokinami mogą uczestniczyć w nasileniu procesu zapalnego i nadreaktywności oskrzeli [18]. Badając kondensat powietrza wydychanego potwierdzono, że powysiłkowy skurcz oskrzeli wywołuje u chorych na astmę wzrost ekspresji mediatorów mogących odgrywać istotną rolę w procesie przebudowy oskrzeli (endotelina-1) [19]. Wykazano również wzrost ekspresji chemokiny RANTES, silnego czynnika chemotaktycznego dla eozynofiliów, limfocytów T i bazo-filów. RANTES powoduje aktywację tych komórek i wpływa na uwalnianie licznych mediatorów, takich jak histamina i leukotrieny cysteinylowe z bazo-filów i ECP z eozynofiliów [20]. Powysiłkowy skurcz oskrzeli u chorych na astmę związany jest z aktywacją płytek krwi i uwalnianiem szeregu istotnych w rozwoju procesu zapalnego mediatorów (RANTES, rozpuszczalna forma ligandu CD40) [21].

Zaburzenia regulacji syntezy leukotrienów cysteinylowych w patogenezie PSO

W badaniach z wykorzystaniem kondensatu powietrza wydychanego potwierdzono, że stężenia leukotrienów cysteinylowych (CysLTs) były istotnie wyższe w grupie

pacjentów z astmą i powysiłkowym skurczem oskrzeli niż w grupie kontrolnej. Wykazano korelację między wzrostem stężenia CysLTs po wysiłku, a ciężkością PSO [22]. Manning stwierdził, że antagoniści receptora leukotrienu D4 osłabiają skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem, co może sugerować ważną rolę tego mediatora w patogenezie PSO [23].

Wyniki te potwierdzają wcześniejsze doniesienia, w których w płwocinie indukowanej wykazano wyższe stężenia CysLTs i innych istotnych w patogenezie astmy eikozanoidów (PGD₂) w drogach oddechowych pacjentów poddanych testowi wysiłkowemu [24,25].

Głównymi komórkowymi źródłami CysLTs w skurczu oskrzeli indukowanym wysiłkiem są komórki tuczne oraz eozynofile. Potwierdza to wzrost stężenia eozynofilowego białka kationowego (ECP) oraz histaminy i tryptazy w oskrzelach w trakcie PSO [24,25].

Istotną rolę w utrzymaniu równowagi stężeń eikozanoidów w drogach oddechowych poprzez stymulację uwalniania eikozanoidów z leukocytów i modulację wytwarzania rozszerzającej oskrzela PGE₂ pełnią komórki śródbłonna naczyńowego. U chorych na astmę z dodatnim testem wysiłkowym, u których dochodzi do uszkodzenia komórek śródbłonna zostaje wówczas zaburzony stosunek pomiędzy leukotrienami a PGE₂ [25,26].

Pierwszym etapem procesu syntezy eikozanoidów jest uwalnianie kwasu arachidonowego z fosfolipidów zawartych w błonie komórkowej. Regulacja tego procesu zależy od aktywności enzymów - fosfolipaz A₂ (PLA₂). Analiza płwociny indukowanej u pacjentów z astmą i powysiłkowym skurczem oskrzeli wykazała zwiększoną ekspresję genu kodującego sPLA₂, w szczególności kodujących enzymy pochodzące z grupy II i XA [26]. Parametry spirometryczne i synteza eikozanoidów w drogach oddechowych korelują istotnie ze zwiększoną ekspresją PLA₂-X. Ekspresja PLA₂-X ma miejsce głównie w komórkach śródbłonna dróg oddechowych [27]. Wykazano, że stężenie transglutaminazy 2 (TGM2), pełniącej funkcję regulatora PLA₂-X, jest istotnie podwyższone wśród pacjentów z powysiłkowym skurczem oskrzeli [28].

Badając wpływ egzogennie podawanej sPLA₂-X na ludzkie eozynofile Hallstrand i wsp. wykazali, że sPLA₂-X powodowała szybką produkcję CysLTs w sposób zależny od ak-

tywności enzymatycznej, ale zachodzącej przez aktywację genów p-38, c-Jun MAPK i cPLA₂-α [29]. W badaniach *in vivo*, przeprowadzonych na modelu zwierzęcym, niedobór sPLA₂-V lub sPLA₂-X osłabiał odpowiedź zapalną indukowaną alergenami, produkcję śluzu i nadwrażliwość dróg oddechowych [30]. Powyższe badania wskazują, że sPLA₂-X pełni funkcję regulatorową w tworzeniu eikozanoidów, istotnie wpływa na nadreaktywność dróg oddechowych oraz występowanie powysiłkowego skurczu oskrzeli.

Wpływ nerwów czuciowych na przebieg powysiłkowego kurczu oskrzeli

Taylor-Clark i wsp. wykazali, iż izolowane włókna C (*capsaicin-sensitive neurons*) aktywowane są bezpośrednio przez CysLTs co powoduje zwiększenie ich pobudliwości na inne bodźce elektryczne i chemiczne [31]. Badanie to było szczególnie istotne, ponieważ dwa inne eksperymenty przeprowadzone z udziałem zwierzęcych modeli PSO wykazały, iż skurcz oskrzeli następuje poprzez aktywację nerwów czuciowych z następczym wydzieleniem neurokinin [32,33].

Dane te dodatkowo potwierdzają wyniki Hallstranda i wsp. [34], którzy wykazali zwiększenie wydzielania mucyny 5AC (MUC5AC) przez komórki kubkowe z towarzyszącym zwiększeniem stężeń CysLTs i neurokininy A (NKA) w świetle dróg oddechowych podczas skurczu oskrzeli indukowanego wysiłkiem.

Opisane wyniki sugerują rolę CysLTs jako mediatorów odpowiedzialnych za aktywację nerwów czuciowych i zwiększenie wydzielania śluzu podczas powysiłkowego skurczu oskrzeli.

Podsumowanie

Aktywność fizyczna stanowi bardzo istotny problem u chorych na astmę. Występowanie objawów ze strony układu oddechowego zaliczane jest do podstawowych kryteriów kontroli choroby. Wieloletnie badania pozwalają w lepszy sposób zrozumieć złożoną patogenezę powysiłkowego skurczu oskrzeli u chorych na astmę. Ma ona niewątpliwą związek z procesem zapalnym leżącym u podłoża astmy co w znacznym stopniu warunkuje postępowanie terapeutyczne.

Piśmiennictwo

- GINA 2006. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Report 2006, publication 02-3659, www.ginasthma.org.
- Liebhart J. Astma wysiłkowa. (w) Choroby alergiczne i astma. Małolepszy J. (red.). Volumed, 1996.
- Deal EC, McFadden EE. Role of respiratory heat exchange in production of exercise - induced asthma. *J Appl Physiol* 1979; 46: 467-75.
- McFadden ER Jr. Exercise-induced asthma. New York, Marcel Dekker, Inc, 1999.
- Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is ... *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 453-9.
- Verges S, Flore P, Blanchi MP i wsp. A 10-year follow up study of pulmonary function in symptomatic elite cross-country skiers: athletes and bronchial dysfunctions. *Scand J Med Sci Sports* 2004; 14: 381-7.
- Kivity S, Argaman A, Onn A i wsp. Eosinophil influx into the airways in patients with exercise-induced asthma. *Respir Med* 2000; 94: 1200-5.
- Hashimoto S, Matsumoto K, Gon Y i wsp. Hyperosmolarity-induced interleukin-8 expression in human bronchial epithelial cells through p38 mitogen-activated protein kinase. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 634-40.
- Yoshikawa T, Shoji S, Fujii T i wsp. Severity of exercise-induced bronchoconstriction is related to airway eosinophilic inflammation in patients with asthma. *Eur Respir J* 1998; 12: 879-84.
- So-Yeon L, Hyo-Bin K, Ja-Hyung K i wsp. Eosinophils play a major role in the severity of exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Pediatric Pulmonology* 2006; 41: 1161-6.
- Lee TH, Nagakura T, Papageorgiou N i wsp. Mediators in exercise - induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 634-9.

12. Csoma Z, Huszar E, Vizi E i wsp. Adenosine level in exhaled breath increases during exercise-induced bronchoconstriction. *Eur Respir J* 2005; 25: 873-8.
13. Kanazawa H, Kurihara N, Hirata K, Kamimori T, Takeda T. Thrombomodulin in exercise-induced asthma. *Intern Med* 1995; 34: 158-62.
14. Xu J, Zhong NS. Mechanisms of bronchial hyperresponsiveness: The interaction of endothelin-1 and other cytokines. *Respirology* 1999; 4: 413-17.
15. Goldie RG, Henry PJ. Endothelins and asthma. *Life Sciences* 1999; 65: 1-15.
16. Gandhi CR, Kuddus RH, Uemura T, Rao AS. Endothelin stimulates transforming growth factor-beta1 and collagen synthesis in stellate cells from control but not cirrhotic rat liver. *Eur J Pharmacol* 2000; 406: 311-18.
17. Dosanjh A, Zuraw B. Endothelin-1 (ET-1) decreases human bronchial epithelial cell migration and proliferation: implications for airway remodeling in asthma. *J Asthma* 2003; 40: 883-6.
18. Ziętkowski Z, Bodzenta-Łukaszyk A, Tomasiak MM i wsp. The role of endothelium-derived mediators in exercise-induced bronchoconstriction. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 143: 299-310.
19. Ziętkowski Z, Skiepkó R, Tomasiak MM i wsp. Endothelin-I in exhaled breath condensate of allergic asthma patients with exercise-induced bronchoconstriction. *Respir Res* 2007; 8: 76-84.
20. Ziętkowski Z, Skiepkó R, Tomasiak MM i wsp. RANTES in exhaled breath condensate of allergic asthma patients with exercise-induced bronchoconstriction. *Respiration* 2010; 80: 463-71.
21. Ziętkowski Z, Skiepkó R, Tomasiak MM i wsp. Soluble CD40 ligand and soluble P-selectin in allergic asthma patients during exercise-induced bronchoconstriction. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 272-8.
22. Bikov A, Gajdocsi R, Huszar E i wsp. Exercise increases exhaled breath condensate cysteinyl leukotriene concentration in asthmatic patients. *J Asthma* 2010; 47: 1057-62.
23. Manning P, Watson RM, Margolskee DJ i wsp. Inhibition of exercise-induced bronchoconstriction by MK-571, a potent leukotriene D4-receptor antagonist. *N Engl J Med* 1990; 323: 1736-9.
24. Mickleborough TD, Lindley MR, Ray S. Dietary salt, airway inflammation, and diffusion capacity in exercise-induced asthma. *Med Sci Sports Exerc.* 2005; 37: 904-14.
25. Hallstrand TS, Moody MW, Wurfel MM, Schwartz LB, Henderson WR Jr, Aitken ML. Inflammatory basis of exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 679-86.
26. Hallstrand TS, Chi EY, Singer AG i wsp. Secreted phospholipase A2 group X overexpression in asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 1072-8.
27. Hallstrand TS, Lai Y, Ni Z i wsp. Relationship between levels of secreted phospholipase A groups IIA and X in the airways and asthma severity. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 801-10.
28. Hallstrand TS, Wurfel MM, Lai Y i wsp. Transglutaminase 2, a novel regulator of eicosanoid production in asthma revealed by genome-wide expression profiling of distinct asthma phenotypes. *PLoS One.* 2010; 5: e8583.
29. Lai Y, Oslund RC, Bollinger JG i wsp. Eosinophil cysteinyl leukotriene synthesis mediated by exogenous secreted phospholipase A2 group X. *J Biol Chem* 2010; 285: 41491-500.
30. Henderson WR Jr, Chi EY, Bollinger JG i wsp. Importance of group X-secreted phospholipase A2 in allergen-induced airway inflammation and remodeling in a mouse asthma model. *J Exp Med.* 2007; 204: 865-77.
31. Taylor-Clark TE, Nassenstein C, Udem BJ. Leukotriene D4 increases the excitability of capsaicin-sensitive nasal sensory nerves to electrical and chemical stimuli. *Br J Pharmacol.* 2008; 154: 1359-68.
32. Lai YL, Lee SP. Mediators in hyperpnea-induced bronchoconstriction of guinea pigs. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1999; 360: 597-602.
33. Freed AN, McCulloch S, Meyers T, Suzuki R. Neurokinins modulate hyperventilation-induced bronchoconstriction in canine peripheral airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 1102-8.
34. Hallstrand TS, Debley JS, Farin FM, Henderson WR Jr. Role of MUC5AC in the pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 1092-8.