

Definicja

Definicja astmy oskrzelowej opracowana przez grupę ekspertów Światowej Inicjatywy Zwalczania Astmy (GINA) zawiera w sobie cechy z dziedziny patomorfologii (1), kliniki (2) oraz patofizjologii (3) tej choroby i brzmi:

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, w której uczestniczy wiele komórek i uwalnianych przez nie substancji (1). Przewlekłemu zapaleniu towarzyszy nadreaktywność oskrzeli, prowadząca do nawracających epizodów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej oraz kaszlu, występujących szczególnie w nocy lub nad ranem (2). Z objawami tymi współistnieje zwykle rozlane, zmienne ograniczenie przepływu powietrza w płucach, często ustępujące samoistnie bądź pod wpływem leczenia (3).

Patogeneza

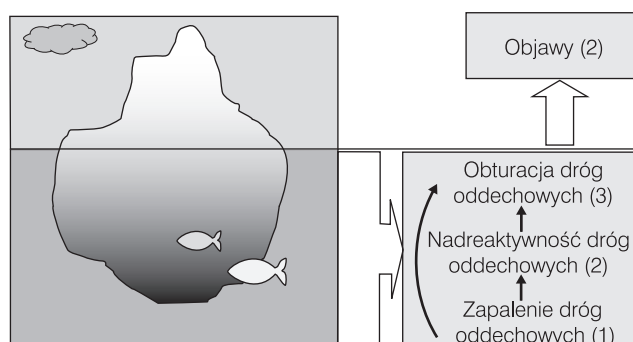
Podłożem astmy oskrzelowej jest przewlekły proces zapalny dróg oddechowych, w którym uczestniczą liczne komórki oraz produkowane przez nie mediatory powodujące charakterystyczne zmiany patomorfologiczne i patofizjologiczne. Zapalenie obejmuje wszystkie odcinki dróg oddechowych, ale jego konsekwencje czynnościowe są najsilniej wyrażone w oskrzelach średniego kalibru. Komórkami aktywnie uczestniczącymi w patogenezie astmy są mastocyty, eozynofile, limfocyty T, neutrofile (w ciężkich postaciach choroby), a także komórki dendrytyczne, komórki nabłonka dróg oddechowych, komórki mięśni gładkich oskrzeli i fibroblasty. Do najważniejszych mediatorów uwalnianych przez te komórki należą: leukotrieny cysteinyłowe, prostaglandyna D₂, histamina, tryptaza oraz liczne cytokiny (m.in. IL-4, IL-5, IL-13, IL-1β, TNF-α) i chemokiny (tabela 1.1).

U podłoża astmy alergicznej leżą mechanizmy immunologiczne zależne od immunoglobuliny klasy E (IgE) – reakcje typu natychmiastowego. W przypadku astmy, podobnie jak i innych chorób alergicznych, kontakt alergenów ze swoistymi dla nich IgE obecnymi na powierzchni błony komórkowej mastocytów skutkuje uwalnianiem przez nie mediatorów, a następnie napływem innych komórek zapalnych, głównie eozynofilów.

W efekcie dochodzi do:

- ▶ obrzęku błony śluzowej oskrzeli,
- ▶ skurczu mięśni gładkich ściany oskrzeli,
- ▶ nadmiernego wydzielania śluzu,

co powoduje ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe, czyli obturację oskrzeli



Rycina 1.1. Schematyczny obraz definiujący astmę oskrzelową.

Tabela 1.1. Główne komórki i mediatory uczestniczące w patogenezie astmy

Komórki	Mediatory
• Mastocyty	• Leukotrieny cysteinyłowe
• Eozynofile	• Prostaglandyna D ₂
• Limfocyty T	• Histamina
• Neutrofile	• Tryptaza
• Komórki dendrytyczne	• Cytokiny: IL-4, IL-5, IL-13, IL-1β, TNF-α
• Komórki nabłonka dróg oddechowych	• Chemokiny
• Komórki mięśni gładkich oskrzeli	
• Fibroblasty	

(rycina 1.2). Ma ona najczęściej charakter odwracalny i ustępuje samoistnie lub pod wpływem leczenia. Jej zmienność zależy od zaawansowania choroby oraz stosowanej terapii.

Patomechanizm astmy niealergiczej jest słabiej poznany. Najprawdopodobniej zapoczątkowują ją procesy immunologiczne związane z reakcją na zakażenie dróg oddechowych (najczęściej wirusowe).

Charakter samego zapalenia jest podobny we wszystkich postaciach astmy, niezależnie od jej etiologii czy wieku chorego.

Poza procesem zapalnym u chorych na astmę dochodzi do charakterystycznych zmian strukturalnych w drogach oddechowych, określanymi jako przebudowa ściany oskrzeli. Zmiany te mogą się rozpocząć już we wczesnym okresie rozwoju choroby. Zaawansowane prowadzą do nieodwracalnej obturacji oskrzeli i dotyczą chorych ze szczególnie ciężką postacią astmy.

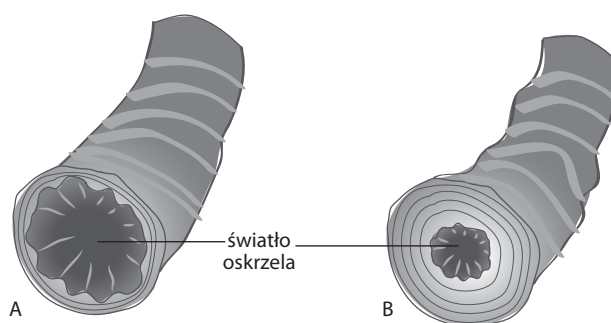
Ze zjawiskiem zapalenia związana jest kolejna istotna cecha astmy, jaką jest nadreaktywność oskrzeli. Jest to nadmierna ich skłonność do reagowania skurczem na bodźce, które są obojętne dla osoby zdrowej. Stopień nadreaktywności może się nasilać wraz z intensywnością procesu zapalnego toczącego się w ścianie oskrzeli lub też zmniejszać pod wpływem stosowanego leczenia przeciwzapalnego. Istnieje również pogląd, że przyczyną zaburzenia tkwi we właściwościach samych mięśni gładkich ściany oskrzeli, charakteryzujących się większą skłonnością do skurczu u chorych na astmę niż u osób zdrowych. W patomechanizmie nadreaktywności oskrzeli istotną rolę odgrywają również mechanizmy neurogenne związane z wegetatywnym unerwieniem dróg oddechowych.

Czynniki wpływające na ryzyko rozwoju astmy można podzielić na powodujące rozwój choroby oraz wyzwalające jej objawy. Niektóre odpowiadają za powstanie obydwu opisywanych sytuacji klinicznych. Czynniki te obejmują predyspozycje osobnicze (uwarunkowane genetycznie) oraz czynniki środowiskowe, pojawiające się zwykle w późniejszym okresie zaawansowania choroby. Należy podkreślić, że mechanizmy, które wpływają na rozwój i nasilenie objawów astmy, są złożone i wzajemnie na siebie oddziałują.

Czynniki osobnicze

Czynniki genetyczne

Potwierdzeniem klinicznym genetycznego podłoża astmy jest fakt, że wywiad rodzinny w kierunku tego schorzenia oraz innych chorób atopowych stanowi istotny czynnik ryzyka wystąpienia astmy u danej osoby. Aktualne dane



Rycina 1.2. Schemat oskrzela osoby zdrowej i chorego na astmę: A – oskrzele osoby zdrowej; B – oskrzele chorego na astmę.

Na proces przebudowy ściany oskrzeli składa się:

- wóknienie warstwy podnabłonkowej,
- przerost i zwiększenie liczby komórek mięśni gładkich ściany oskrzeli,
- proliferacja naczyń krwionośnych w ścianie oskrzeli,
- zwiększenie liczby komórek kubkowych w nabłonku dróg oddechowych oraz przerost gruczołów śluzowych.

wskazują, że w patogenezę astmy mogą być zaangażowane liczne geny.

Oprócz genów predysponujących do rozwoju astmy istnieją geny powiązane z odpowiedzią na jej leczenie. Przykładem jest występowanie wariantów genu kodującego receptor adrenergiczny β , co może tłumaczyć różnice między chorymi w odpowiedzi na podawanie β_2 -mimetyków. Inne geny modyfikują odpowiedź na glikokortykosteroidy czy leki antyleukotrienowe. Znajomość tego typu genów może być w przyszłości przydatna w wyborze najbardziej skutecznej dla indywidualnego pacjenta terapii.

Otyłość

Wykazano, że określone mediatory, takie jak leptyny, mogą wpływać na czynność dróg oddechowych i zwiększać prawdopodobieństwo rozwoju astmy.

Płeć

Płeć męska jest czynnikiem rozwoju astmy u dzieci. Do 14. roku życia choroba rozpoznawana jest prawie 2 razy częściej u chłopców niż u dziewcząt. Z wiekiem różnica ta maleje, a w przypadku dorosłych astma występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn, za co mogą być odpowiedzialne hormony płciowe oraz związane z dorastaniem zmiany w wielkości płuc.

Czynniki środowiskowe

Alergeny

Wykazano, że uczulenia na alergen roztoczy kurzu domowego, kota, psa oraz grzybów pleśniowych są niezależnymi czynnikami ryzyka objawów astmatycznych u dzieci do 3. roku życia. Powiązanie pomiędzy ekspozycją na alergen a uczuleniem u dzieci nie jest proste i zależy od rodzaju alergenu, jego dawki, czasu narażenia, wieku, a także prawdopodobnie od czynników genetycznych.

Zakażenia

Powiązano rolę kilku wirusów układu oddechowego z występowaniem objawów astmatycznych u niemowląt. Respiratory syncytial virus (RSV) oraz wirusy paragrypy wywołują zapalenie oskrzelików u niemowląt i małych dzieci. U wielu spośród nich utrzymuje się świszczący oddech lub rozwija się astma w późniejszym dzieciństwie. Za występowanie świszczącego oddechu odpowiadają również infekcje wywołane wirusem Boka i metapneumowirusem. Istnieją też dane wskazujące na to, że pewne zakażenia układu oddechowego

Poszukiwania genów predysponujących do rozwoju astmy koncentrują się na następujących zagadnieniach:

- wytwarzanie swoistych przeciwciał IgE (atopia),
- ekspresja nadreaktywności oskrzeli,
- produkcja mediatorów zapalnych,
- odpowiedź limfocytów pomocniczych Th1 i Th2.

w pierwszych latach życia, w tym spowodowane wirusem odry, mogą chronić przed rozwojem astmy. Według „hipotezy higienicznej” ekspozycja m.in. na tego typu infekcje w dzieciństwie wpływa na rozwój układu immunologicznego dziecka, kierując go na tor „niealergiczny”, co powoduje zmniejszenie ryzyka wystąpienia astmy i innych chorób alergicznych.

Czynniki zawodowe

Wykryto ponad 400 substancji związanych z astmą zawodową (rozdział 10., podrozdział *Astma zawodowa*). W większości przypadków w jej rozwoju odgrywa rolę mechanizm immunologiczny, zależny zarówno od IgE, jak i typu komórkowego, a okres utajenia od początku narażenia trwa miesiące lub lata. Narażenie na wziewne czynniki drażniące występujące w dużym stężeniu może spowodować, nawet u osób bez cech atopii, rozwój „astmy wywołanej przez czynniki drażniące” (zwanej również zespołem reaktywnej dysfunkcji dróg oddechowych).

Dym tytoniowy

Ekspozycja na dym tytoniowy w okresie prenatalnym i po urodzeniu się dziecka zwiększa ryzyko rozwoju świszczącego oddechu we wczesnym dzieciństwie oraz obniża parametry czynności płuc. Wskutek palenia biernego wzrasta prawdopodobieństwo wystąpienia infekcji dolnych dróg oddechowych u dzieci.

Palenie tytoniu przyspiesza pogarszanie się czynności układu oddechowego u chorych na astmę oskrzelową; zwiększa stopień ciężkości choroby i obniża jej kontrolę, może też wpływać na pogorszenie odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami.

Zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń

Ich rola nie jest jednoznacznie określona. Osoby, które dorastają w warunkach zanieczyszczenia powietrza, wykazują zmniejszone parametry czynności płuc. Zanieczyszczenie powietrza związane z ruchem samochodowym zwiększa ryzyko świszczącego oddechu u dzieci w pierwszych 3 latach życia.

Dieta

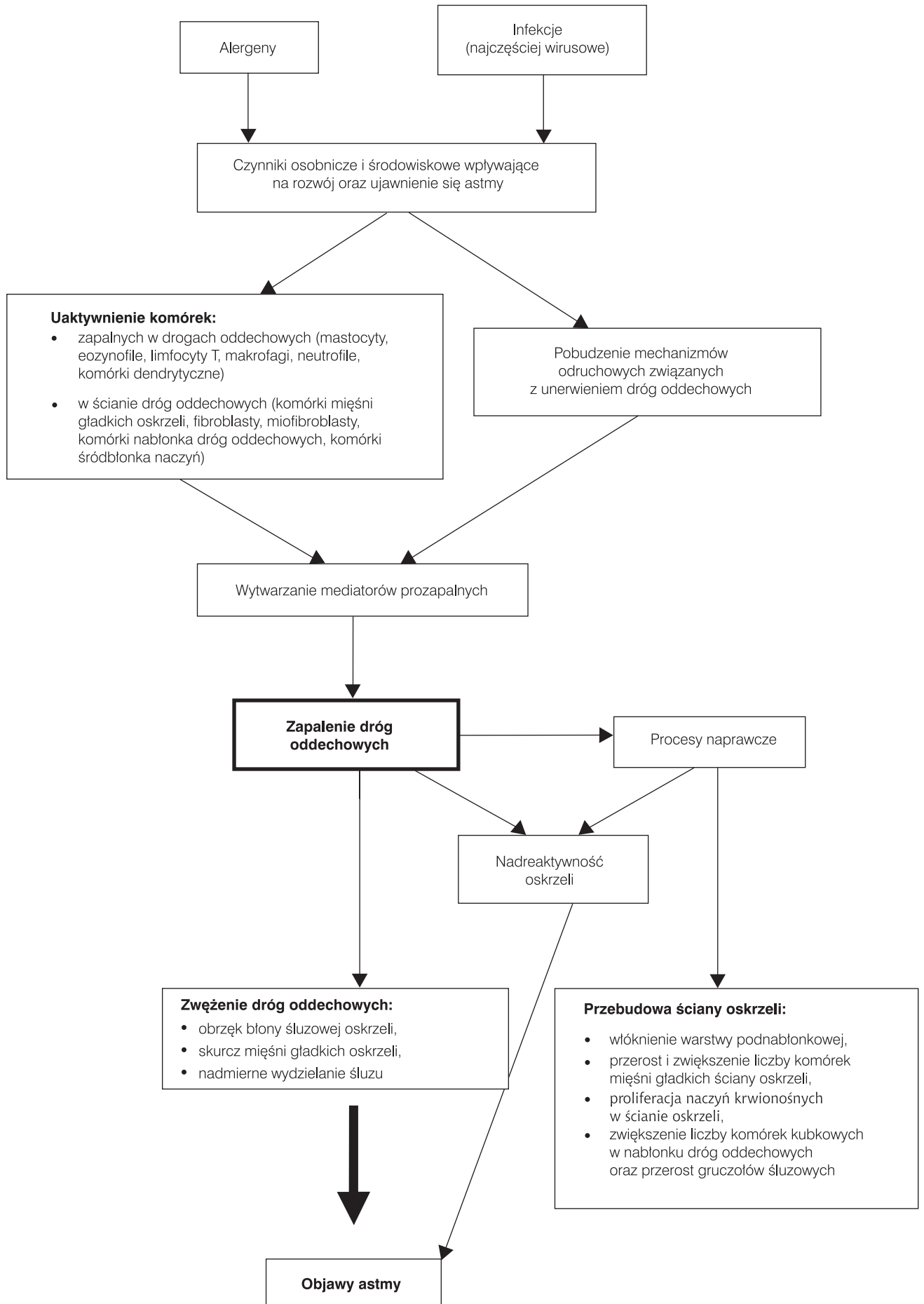
Karmienie piersią w okresie niemowlęcym zmniejsza ryzyko chorób przebiegających z obturacją dróg oddechowych we wczesnym dzieciństwie. Wykazano, że u niemowląt, którym podaje się mieszanki zawierające niezmodyfikowane białka mleka krowiego lub białka soi, częściej w tym czasie występują epizody świszczącego oddechu.

Zależność pomiędzy atopią a infekcjami wirusowymi wydaje się mieć złożony charakter. Atopia może oddziaływać na odpowiedź dolnych dróg oddechowych na zakażenia, infekcje wirusowe mogą zaś wpływać na rozwój uczulenia alergicznego, a interakcja może się rozwijać, kiedy oba te czynniki działają jednocześnie.

Ryzyko zachorowania na astmę zawodową może się zwiększać przy współistnieniu atopii i palenia tytoniu.

Niewiele jest danych na temat tego, że palenie przez matkę w okresie ciąży ma wpływ na ryzyko rozwoju alergii u dziecka.

Probiotyki modyfikujące skład flory jelitowej są proponowane jako metoda profilaktyki chorób alergicznych. Pewne pozytywne skutki tego typu terapii zauważono w odniesieniu do atopowego zapalenia skóry, brak jest jednak dowodów na uzyskanie podobnego efektu w przypadku astmy.



Rycina 1.3. Patomechanizm astmy oskrzelowej.

Czynniki osobnicze i środowiskowe ryzyka ujawnienia się astmy przedstawiono w tabeli 1.2.

Od czynników ryzyka wystąpienia astmy, mających znaczenie w jej rozwoju i ujawnieniu się, należy odróżnić czynniki wyzwalające objawy już istniejącej choroby. Niektóre z nich są wspólne dla obu tych kategorii, chociażby zawodowe czynniki uczulające. Istnieją jednak takie czynniki wyzwalające objawy astmy, z jej zaostrzeniami wyłącznie (omówione w rozdziale 4. w podrozdziale *Zaostrzenia w astmie*), jak np. zanieczyszczenia powietrza i niektóre alergeny, które nie zostały jasno powiązane z rozwojem samej choroby.

Tabela 1.2. Czynniki ryzyka ujawnienia się astmy

Czynniki osobnicze	Czynniki środowiskowe
<ul style="list-style-type: none"> • Predyspozycja genetyczna do: <ul style="list-style-type: none"> – atopii, – nadreaktywności oskrzeli, – produkcji mediatorów zapalnych • Otyłość • Rasa czarna • Płeć (dominacja płci męskiej w dzieciństwie, żeńskiej w przypadku dorosłych) 	<ul style="list-style-type: none"> • Alergeny: <ul style="list-style-type: none"> – występujące wewnątrz pomieszczeń: roztocze kurzu domowego, sierść zwierząt (psy, koty, myszy), grzyby pleśniowe, – środowiska zewnętrznego: pyłki roślin (drzew, traw, chwastów), grzyby pleśniowe • Wirusowe zakażenia układu oddechowego w dzieciństwie • Czynniki zawodowe o działaniu uczulającym • Dym tytoniowy (palenie bierne i czynne) • Zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego oraz wewnątrz pomieszczeń • Dieta

Repetytorium

1. Jaki proces leży u podłoża patogenetycznego astmy oskrzelowej?
2. Czy czynniki ryzyka ujawnienia się astmy są tożsame z czynnikami wyzwalającymi objawy tej choroby?
3. Czy dieta matki podczas ciąży i karmienia ma wpływ na zapobieganie chorobom alergicznym u dziecka?
4. Jak należy rozumieć „teorię higieniczną”?
5. Jaka jest rola alergenów w rozwoju astmy u dzieci?

Piśmiennictwo

1. Bousquet J., Jeffrey P.K., Busse W.W. i wsp.: *Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling*. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000, 161, 1720–1745.
2. Busse W.W., Lemanske R.F. Jr.: *Asthma*. N. Engl. J. Med., 2001, 344, 350–362.
3. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2009*: www.ginasthma.com.
4. Holgate S.T., Church M.K., Lichtenstein L.M. (red.): *Alergia*. Wyd. Czelej, Lublin 2003.
5. Sheikh A., Strachan D.P.: *The hygiene theory: fact or fiction?* Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg., 2004, 12, 232–236.