

Jak starzeje się układ oddechowy astmatyków?

Doc. dr hab. n. med.
**Joanna Chorostowska-
Wynimko**

Samodzielna Pracownia
Diagnostyki Molekularnej
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc
w Warszawie

I M M U N O L O G I A

Lung aging in the asthmatics.

S U M M A R Y

The interplay between processes of aging and persistent inflammation present over the years in the bronchi of chronic asthmatics is still not adequately examined and understood. However, it seems plausible that co-existence of both processes might mutually increase their dynamics, augment remodeling as well as existing functional disturbances within respiratory system and finally result in development of “difficult asthma” phenotype that is so frequently observed in the group of aging chronic asthmatics.

Istota wzajemnych oddziaływań pomiędzy procesami starzenia się organizmu, a przewlekłym stanem zapalnym oskrzeli toczącym się przez wiele lat w drogach oddechowych chorych na astmę pozostaje tematem trudnym i słabo poznanym. Bardzo wiele przesłanek wskazuje jednak, że współistnienie tych procesów nasila ich dynamikę, pogłębiając przebudowę strukturalną układu oddechowego oraz istniejące zaburzenia czynnościowe i prowadzi w efekcie do kształtowania się fenotypu astmy oskrzelowej trudnej, tak częstego w grupie starszych astmatyków chorujących od wielu lat.

Chorostowska-Wynimko J.: Jak starzeje się układ oddechowy astmatyków? *Alergia*, 2008, 1: 20-22

Wstęp

Podstawowe kryteria rozpoznania astmy oskrzelowej u osób w podeszłym wieku są takie same jak w przypadku innych grup wiekowych. U starszych chorych obserwuje się więc objawy rozlanego skurczu oskrzeli obecne w badaniu spirometrycznym, odwracalność obturacji po inhalacji krótko działającego β -2-mimetyku, jak również nadreaktywność oskrzeli. Podobnie brak też istotnych różnic w zakresie występowania typowych objawów choroby: duszności, świstów i kaszlu. A jednak pod wieloma względami astma w wieku podeszłym znacząco odbiega od typowego obrazu tej choroby u osób młodszych. Badania kliniczne wskazują, że wraz z wiekiem chorego wzrasta ciężkość przebiegu astmy (1). Jednym z najważniejszych czynników odpowiedzialnych za ten fakt są najpewniej zmiany zachodzące w układzie oddechowym wraz z postępowaniem procesów starzenia organizmu. Mają one istotny wpływ zarówno na strukturę, reaktywność, jak i wydolność oddechową płuc. Warto również pamiętać, że wraz z upływem lat uwidaczniają się efekty długotrwałej ekspozycji układu oddechowego na działanie szkodliwych czynników środowiskowych. Dodatkowo nakładać się mogą dolegliwości wynikające z patologii innych narządów np. układu krążenia, działania uboczne związane

z polipragmazją (2).

W oczywisty sposób płuca chorych na astmę podlegają też oddziaływaniu mechanizmów związanych z samym procesem chorobowym. Potwierdzają to cytowane już badania, które wskazują, że obok wieku kluczowym czynnikiem warunkującym ciężkość przebiegu astmy jest czas trwania choroby. Również praktyka kliniczna pokazuje, że osoby starsze z wieloletnią historią astmy w wywiadzie stanowią grupę trudnych chorych, zwykle gorzej odpowiadających na leczenie, chorujących ciężiej niż ich rówieśnicy z krótszym przebiegiem choroby. Wydaje się więc, że zmiany zachodzące w układzie oddechowym astmatyka w następstwie aktywnego procesu zapalnego potęgują zaburzenia związane ze starzeniem się płuc.

W efekcie specyfika astmy oskrzelowej u osób starszych jest w znacznym stopniu wypadkową zmian będących następstwem obu tych procesów , zarówno starzenia się, jak i astmy.

Mechanizmy immunologiczne

Starzenie się prowadzi do stanu immunologicznej deregulacji obejmującego zarówno odporność komórkową, jak i humoralną.

Charakteryzuje go:

- prawidłowa liczebność populacji limfocytów T (pomimo zmienionego stosunku CD4+ do CD8+),
- przewaga limfocytów pamięci (mniej komórek dziewiczych),
- rozrastająca się z wiekiem pula limfocytów pozagrasicych stanowiąca uzupełnienie dla kurczącej się liczebnie klasy limfocytów CD8+,
- obniżona reaktywność limfocytów B powodująca osłabioną odpowiedź humoralną.

Poza odpornością swoistą skierowaną przeciw konkretnym antygenom, osłabieniu ulegają również ważne, bynajmniej nie marginalne, nieswoiste mechanizmy obronne układu oddechowego - obniża się produkcja przeciwciał sekrecyjnych i wydzieliny oskrzelowej, słabnie efektywność transportu rzęskowego oraz odruch kaszlowy (2).

We krwi obwodowej osób starszych stwierdza się wyższy poziom mediatorów prozapalnych (IL-1 β , TNF- α i IL-6), a w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) podwyższony odsetek neutrofilów oraz stężenia cytokin i mediatorów prozapalnych (IL-8, elastaza) będące najprawdopodobniej wyrazem subklinicznego procesu zapalnego (3).

Starzenie sprzyja znaczącemu osłabieniu dynamiki procesów alergicznych.

W doświadczeniach na zwierzętach wykazano, że formowanie alergicznego nacieku zapalnego w oskrzelach uczulonych starych szczurów ekspozowanych na alergen jest znacznie spowolnione (4). Jest to prawdopodobnie wynik typowego dla starszych organizmów osłabienia odpowiedzi typu Th2 oraz utraty, bądź zaburzenia szeregu innych funkcji limfocytów pomocniczych CD4+ (5). Zmieniona jest również aktywność innych komórek, które podczas prawidłowo przebiegającej reakcji immunologicznej poddane są działaniu cytokin typu Th2 i współtworzą alergiczny naciek zapalny. I tak, znaczący spadek ilości IL-5 wytwarzanej przez limfocyty Th2 osób starszych, powoduje istotne obniżenie napływu i aktywności granulocytów kwasochłonnych (6). Warto też pamiętać, że zmniejszona produkcja przeciwciał klasy IgE osłabia pośrednio IgE-zależną część reakcji alergicznej, a więc reaktywność i reakcję komórek pobudzanych za pośrednictwem IgE (m.in. bazofilów). Doskonale mechanizm ten odzwierciedla osłabiona reakcja skóry na histaminę obserwowana w testach skórnych u starszych osób (7). Warto zaznaczyć, że w piśmiennictwie brak wnikliwych dobrze udokumentowanych badań nad zmianami zachodzącymi w kształtowaniu się odpowiedzi immunologicznej/zapalnej

w drogach oddechowych poddanych oddziaływaniu procesów wynikających ze starzenia się i przewlekłej astmy oskrzelowej. Większość wniosków ma raczej charakter spekulacji opartych na badaniach prowadzonych na zwierzętach, bądź u osób zdrowych w podeszłym wieku.

Oba wspomniane procesy skutkują istotnymi zmianami w strukturze i czynności nabłonka oddechowego.

Nasila się i tak wzmożona produkcja wydzieliny oskrzelowej, spada efektywność transportu rzęskowego, co dodatkowo intensyfikuje istniejący już stan zapalny, obturację oskrzeli oraz wzmacnia podatność na infekcje wirusowe i bakteryjne (8).

Kolejnym bodźcem stymulującym aktywność lokalnego stanu zapalnego w oskrzelach może być obserwowana u starszych osób tendencja do sekwestracji neutrofilów w drogach oddechowych. Pod wpływem cytokin i mediatorów produkowanych przez inne komórki nacieku zapalnego, mogą one uwalniać własne mediatory, szczególnie proteazy np. elastazę i wolne rodniki tlenowe, charakteryzujące się szczególnie destrukcyjnym, cytotoksycznym działaniem i aktywnym udziałem w procesach przebudowy oskrzeli (remodeling). Jest prawdopodobne, że opisany mechanizm subklinicznego, ale przewlekłego zapalenia neutrofilowego odpowiada za cięższy przebieg kliniczny astmy u osób starszych, szczególnie tych z wieloletnim przebiegiem choroby (9). Na dynamikę procesów przebudowy oskrzeli u starszych astmatyków mają też wpływ zaburzone procesy naprawcze – gojenia się tkanek uszkodzonych, np. przez cytotoksyczne działanie wolnych rodników lub białek uwalnianych przez pobudzone eozynofile. U tych pacjentów wykazano nie tylko spowolnienie przemian kolagenu, jego syntezy i rozkładu, ale przede wszystkim upośledzenie procesów gojenia się z odtworzeniem prawidłowej struktury tkanek co bezpośrednio prowadzi do remodelingu oskrzeli poddanych działaniu przewlekłego stanu zapalnego (10,11).

Zmiany strukturalne i czynnościowe w układzie oddechowym

U osób starszych obserwuje się narastanie przednio-tylnego wymiaru płuc, powiększanie się odległości pomiędzy ścianami pęcherzyków płucnych, jak również liczby połączeń między-pęcherzykowych (12). Obniża się też „jakość” elementów strukturalnych miąższu płucnego. Subtelne zmiany w obrębie tkanki łącznej, pod postacią zmian w przebiegu i kierunku krzyżowania się włókien, przebiegają równolegle ze zmniejszaniem się frakcji włókien elastycznych na rzecz kolagenu typu III. W efekcie dochodzi do przebudowy w obrębie tkanki łącznej otaczającej pęcherzyki płucne i drobne oskrzeliki, zmienia się jej elastyczność, co pociąga za sobą zmiany strukturalne (spadek liczby pęcherzyków płucnych) oraz czynnościowe (podatność płuc, obturacja oskrzeli) (13). Opisane zmiany bywają opisywane jako tzw. „rozedma starcza”. Warto jednak podkreślić, że starzenie się płuc per se nie ma wpływu na produkcję i aktywność proteaz, czy też antyproteaz (14). Fizjologiczna równowaga czynnościowa pomiędzy tymi enzymami nie jest więc zachwiana, jak ma to miejsce w typowej rozedmie płuc. Wbrew niektórym doniesieniom brak również przekonujących dowodów na wynikające z wieku zaburzenia w produkcji lub też składzie surfaktantu (15).

Istotne zmiany strukturalne dokonują się również w obrębie klatki piersiowej-zwapnienia w jej fragmentach chrzęstnych, a także osteoporoza elementów kostnych, co istotnie obniża ruchomość klatki piersiowej. U osób w podeszłym wieku w znaczący sposób słabnie też wydolność mięśni oddechowych, jako efekt zmian degeneracyjnych w samych włóknach mięśniowych (atrofia), zmian metabolicznych, jak również opisanych powyżej zmian w budowie klatki piersiowej powodujących znacząco niższą efektywność skurczową przepony

(13).

Otwarte pozostaje pytanie, czy i jak astma oskrzelowa wpływa na strukturę układu oddechowego. Z pewnością wiadomo, że wzrost płuc u dzieci i młodych dorosłych z ciężką, przewlekłą astmą oskrzelową jest ograniczony (16).

Udowodniono również, że średni roczny ubytek wartości FEV1 jest u chorego na astmę prawie o połowę większy niż u osoby zdrowej (50ml/rok vs 35ml/rok) (13).

W dodatku nie przebiega w sposób stały, płynny, lecz odbywa się skokowo, można więc przypuszczać, że proces chorobowy ma bezpośredni i pośredni wpływ na jego dynamikę.

Zmiany strukturalne postępujące w miarę starzenia organizmu prowadzą przede wszystkim do upośledzenia elastyczności płuc (podatność) i utrudnienia przepływu powietrza w oskrzelach (obturacyja), skutkując spadkiem parametrów wydechowych i wzrostem objętości zamykającej. Procesy przebudowy dokonujące się w obrębie i bezpośrednim sąsiedztwie dróg oddechowych odpowiadają także za tendencję do „zapadania” obwodowych dróg oddechowych nawet w trakcie spokojnego oddychania i powstawania zjawiska „pułapki powietrznej”, wzrostu objętości zalegającej (residual volume), a nawet spadku pojemności życiowej (vital capacity). U starszych astmatyków wszystkie te zaburzenia mogą być dodatkowo potęgowane przez remodeling oskrzeli. Należy również podkreślić, że wzrost objętości wentylacyjnych wykorzystywanych przez osoby starsze do oddychania znacząco bardziej obciąża i tak już osłabione mięśnie oddechowe (17). W oczywisty sposób może to wpływać na zdolność do generowania przepływów wdechowych pozwalających na adekwatną inhalację leków i wymaga szczególnie wnikliwego doboru inhalatorów u tej grupy chorych.

Podsumowanie

Zmiany struktury i czynności układu oddechowego obserwowane u chorych na przewlekłą astmę oskrzelową są w znaczący sposób pogłębiane przez procesy dokonujące się w płucach pod wpływem fizjologicznego starzenia się organizmu. Współistnienie tych mechanizmów istotnie nasila więc dynamikę obserwowanych tak w astmie, jak i starzeniu zaburzeń czynnościowych i klinicznych. W skojarzeniu z typowym dla osób starszych spadkiem rezerwy oddechowej, istotnie mniejszym poczuciem duszności (spowolnienie reakcji na obturację oskrzeli), jak również gorszą reaktywnością na wziewne kortykosteroidy i β_2 -mimetyki procesy te sprzyjają kształtowaniu się fenotypu astmy oskrzelowej trudnej, tak częstego w grupie starszych astmatyków chorujących od wielu lat.

Piśmiennictwo: 1. Quadrelli S., Roncoroni A.: Is asthma in the elderly really different. *Respiration* 1998, 65, 347-353. 2. Lindner K. i wsp.: Astma u starszych osób. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007, 8, 350-354. 3. Chorostowska-Wynimko J.: Wpływ wieku na czynność układu odpornościowego (część 2), *Alergia* 2005, 2(24), 29-32. 4. Meyer K.C. i wsp.: Neutrophils and low-grade inflammation in the seemingly normal human lung. *Mech. Ageing Dev.* 1998, 104, 16981. 5. Smith P. i wsp.: Defective in vivo induction of functional type 2 cytokine responses in aged mice. *Eur J Immunol* 2001, 31, 14951502. 6. Yagi T. i wsp.: Failure of aged rats to accumulate eosinophils in allergic inflammation of the airway. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997, 99, 3847. 7. Barbee R.A. i wsp.: A longitudinal study of serum IgE in a community cohort: correlations with age, sex, smoking, and atopic status. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987, 79, 919-27. 8. Skaasa-Brociek W. i wsp.: Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987, 80, 7116. 9. Meyer K.C. i wsp.: Immune dysregulation in the aging human lung. *Am J Respir Int Care Med* 1996, 153, 10729. 10. Vignola A.M. i wsp.: Aging and asthma: pathophysiological mechanisms. *Allergy*, 2003, 58, 165-75. 11. Mays PK. i wsp.: Age-related changes in the collagen metabolism. *Am Rev Respir Dis*, 1989, 140, 410-416. 12. Wilson J.: Inflammation and remodeling in the ageing airway. *MJA* 2005, 183, S33-S34. 13. Huchon G. Lung diseases in the elderly. *Respiration* 1998, 65, 343-344. 14. Chorostowska-Wynimko J.: Astma wieku podeszłego- czy patomechanizm jest inny? *Alergia* 2006, 4, 9-12. 15. Vignola A. i wsp.: Effect of age and asthma duration upon elastase and α_1 -antitrypsin levels in adult asthmatics. *Eur Respir J.* 2003, 22, 795-801. 16. Berend N.: Normal aging of the lung: implications for the diagnosis and monitoring asthma in older people. *MJA* 2005, 183, S28-S29. 17. Peat JK. i wsp.: Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 1987;70:171-179. 18. Verbeken EK. i wsp.: The senile lung. Comparison with normal and emphysematous lungs. *Chest* 1992;101:793-799.