

**Rola immunoglobulin E w rozwoju nadreaktywności oskrzeli****Role of immunoglobulin E in bronchial hyperreactivity development.**

Iwona Grzelewska-Rzymowska, Magdalena Pietrzkowicz

Klinika Gruźlicy i Chorób Płuc Instytutu Medycyny Wewnętrznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi;  
Kierownik kliniki: prof. dr hab. med. I. Grzelewska-Rzymowska**Pneumonol. Alergol. Pol. 2004, 72, 36-43****Key words:** bronchial hyperreactivity, IgE**Wstęp**

Fundamentalną cechą astmy oskrzelowej, która decyduje o ostatecznym jej rozpoznaniu jest nadreaktywność oskrzeli (NO). Cecha ta występuje również u chorych na alergiczny nieżyt nosa a także u chorych na inne choroby układu oddechowego, a nawet u osób zdrowych. NO według definicji podanej przez Boushey'a i wsp. (1) jest to nadmierna skłonność oskrzeli do reagowania skurczem w warunkach narażenia na różnorodne czynniki immunologiczne i nieimmunologiczne. Zwiększoną odpowiedź oskrzeli na bodźce nieswoiste, określa się jako nadreaktywność nieswoistą, zaś tę pojawiającą się po bodźcach immunologicznych, jako swoistą.

Wielkość nieswoistej NO na histaminę lub metacholinę przedstawia się jako stężenie lub dawkę substancji powodujące 20% spadek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV<sub>1</sub> – forced expiratory volume) w stosunku do wartości wyjściowej (PC<sub>20</sub> – provocative concentration, PD<sub>20</sub> – provocative dose).

**Występowanie nieswoistej nadreaktywności oskrzeli w populacji ogólnej**

Nieswoista NO występuje u osób zdrowych. Casale i wsp. (2) stwierdzili ją u 28 z grupy 50 zdrowych osób, przy czym jej wielkość u 10% mieściła się w przedziale charakterystycznym dla chorych na astmę. Rijken i wsp. (3) obserwując przez 18 lat 2216 osób wykazali, że obecność nieswoistej NO zależała od ilości eozynofili we krwi, dodatnich testów skórnych i zamieszkania w środowisku wiejskim. Badacze stwierdzili dodatnią korelację NO z paleniem papierosów natomiast nie znaleźli takiego związku z płcią badanych. Paoletti i wsp. (4) badając 1694 zdrowe osoby u 26% odnotowali spadek FEV<sub>1</sub> po wziewaniu metacholiny. Wśród mężczyzn obserwowano zmniejszenie się NO po okresie dzieciństwa, a następnie jej ponowny wzrost między 3

a 4 dekadą życia, podczas kiedy u kobiet po 12 roku życia utrzymywała się ona na stałym poziomie.

Wśród badaczy istnieje pogląd, że bezobjawowa NO u osób zdrowych predysponuje do rozwoju astmy. I tak Laprise i Boulet (5), porównując 30-osobowe grupy osób z bezobjawową NO oraz bez tej cechy, wykazali w pierwszej grupie większy rozkurcz oskrzeli po wziewaniu β<sub>2</sub>-agonistów, częstsze występowanie atopii oraz większą dobową zmienność szczytowego przepływu wydechowego (PEF – peak expiratory flow). Po 3 latach stwierdzono w tej grupie znamienne większe niż u osób bez nadreaktywności zmniejszenie PC<sub>20</sub>, a u 14% osób rozwinęła się astma, a dotyczyło to osób z dodatnim osobniczym i rodzinnym wywiadem atopowym.

W innym badaniu Laprise i wsp. (6) nie stwierdzili u chorych na astmę i zdrowych z bezobjawową NO różnic w wartościach FEV<sub>1</sub>, całkowitym stężeniu IgE, liczbie eozynofili we krwi obwodowej, wielkości złuszczenia nabłonka błony śluzowej oskrzeli i nasileniu stanu zapalnego tej błony określonego poprzez ilość naciekających ją limfocytów. Jednak u chorych na astmę zmiany w nabłonku były rozlane, a w drugiej grupie ograniczone. Po dwóch latach u 4 z 10 zdrowych osób rozwinęła się astma. W wycinkach błony śluzowej oskrzeli tych osób stwierdzono zwiększenie ilości limfocytów T, odsetka limfocytów CD4+ do CD8+ i eozynofili. Nasileniu uległo również włóknienie warstwy podnabłonkowej. U osób tych stwierdzono uczulenie na alergeny wziewne całoroczne i miały dodatni wywiad rodzinny w kierunku astmy. Tak więc u osób, które mają NO i cechy atopii istnieje prawdopodobieństwo rozwoju astmy.

**Nadreaktywność oskrzeli u chorych na sezonowy alergiczny nieżyt nosa i sezonową astmę**

Sezonowy alergiczny nieżyt nosa (SANN) i sezonowa astma należą do chorób atopowych. Ich objawy

pojawiają się tylko w czasie pylenia roślin, natomiast poza sezonem pylenia chorzy nie odczuwają żadnych dolegliwości.

U chorych na SANN, ale bez objawów astmy może występować NO. Townley i wsp. (7) cechę tę wykazali aż u 73% badanych. W innym badaniu także Townley'a i wsp. (8) nieswoistą NO obserwowano u 55% z 27 chorych na SANN oraz u wszystkich chorych na astmę. Również Ramsdale i wsp. (9) badając 25 chorych na SANN u wszystkich stwierdzili NO. Autorzy sądzą, że u chorych na SANN z NO prawdopodobieństwo rozwoju astmy jest większe niż u tych bez tej cechy a nawet to, że chorzy ci mogą mieć bezobjawową astmę oskrzelową. Inni autorzy także obserwowali u chorych na SANN obecność NO (10).

Na szczególną uwagę zasługują wieloletnie badania nad zachowaniem się NO u chorych na SANN. Braman i wsp. (11) badając 40 takich chorych, NO stwierdzili u 40% badanych. Podczas 5-letniej obserwacji u trzech chorych z NO rozwinęła się astma oskrzelowa, NO jako nowa cecha pojawiła się u dwóch, jednak aż u 5 innych badanych okazała się ona cechą przejściową, niepotwierdzoną w kolejnych badaniach. Zatem w badaniu tych autorów obecność NO u chorych na SANN nie pozwalała na przewidywanie rozwoju astmy. Większe znaczenie miał ujemny wynik próby prowokacyjnej, a to dlatego, że u żadnego chorego bez NO nie rozwinęła się astma. Również Prieto i wsp. (12) obserwując chorych na SANN wykazali, że prawdopodobieństwo rozwoju astmy było takie samo u chorych z NO i u osób bez tej cechy. Stąd autorzy sądzą, że jednorazowy pomiar NO nie pozwala wnioskować o rozwoju astmy u chorych na SANN.

Innym problemem jest zachowanie się NO u chorych na SANN w warunkach naturalnej ekspozycji na alergeny. Badania wykazują, że u tych chorych NO może pojawić się lub wzrosnąć podczas sezonu pylenia. Madonini i wsp. (13) obserwowali w czasie sezonu pylenia 4-krotny wzrost odsetka chorych na SANN z NO charakterystyczną dla astmy z 11% do 48%. Tylko 37% chorych nie odpowiedziało w tym czasie skurczem oskrzeli na dawkę karbacholu wyższą niż 2 mg. Nie stwierdzono także, aby długość trwania ekspozycji na alergeny w czasie sezonu miała wpływ na wielkość NO. I tak Boulet i wsp. (14) znaczący wzrost NO w czasie sezonu pylenia wykazali u 5 z 8 badanych. Największa NO pojawiła się w krótkim czasie po okresie intensywnego pylenia, a jedynym objawem klinicznym był kaszel. Podobną obserwację poczynili Kroczyńska-Bednarek i wsp. (10), którzy stwierdzili wzrost odsetka chorych na SANN z NO z 16% do 26% i to już po

5-7 dniach trwania sezonu pylenia. Po trzech tygodniach obserwacji osób z NO było już 37%. Wzrost ten nastąpił mimo leczenia donosowym glikokortykosteroidem i doustnym lekiem przeciwhistaminowym. Również Di Lorenzo i wsp. (15) obserwowali wzrost odsetka chorych na SANN z NO z 18% poza sezonem pylenia do 33% w czasie jego trwania. W ostatnich badaniach naszego zespołu wykazaliśmy, że 20% chorych na SANN miało NO przed sezonem pylenia, a 40% podczas jego trwania (16). Stąd rodzi się pytanie jak dochodzi u chorych na SANN do rozwoju NO. Sądzi się, że alergeny o mniejszych wymiarach łatwiej penetrują do niższych pięter układu oddechowego co może decydować o rozwoju NO. W badaniu Chakir'a i wsp. (17) wzrost NO podczas sezonu pylenia u chorych na SANN wiązał się z napływem komórek zapalnych, takich jak eozynofile, limfocyty CD4+, CD8+ i CD45+ do błony śluzowej oskrzeli oraz ze wzrostem ekspresji na tych komórkach interleukiny 5 (IL-5).

Wzrost NO podczas sezonu pylenia obserwowano także u chorych na astmę sezonową. I tak Grzelewska-Rzymowska i wsp. (18) wykazali 3-krotny wzrost nieswoistej NO w czasie sezonu pylenia u 14 badanych chorych na astmę sezonową. Podobne zjawisko obserwowali Kroczyńska-Bednarek i wsp. (19) przez dwa kolejne lata u 11 chorych na astmę sezonową. Aż 9 z nich miało NO również poza sezonem pylenia. Naturalna ekspozycja na alergeny zarówno w pierwszym jak i w drugim sezonie wiązała się ze znamienym to jest 3- i 6-krotnym wzrostem NO. W pierwszym sezonie nie stwierdzono go tylko u dwóch, a w drugim u jednego chorego. W badaniu tym wykazano jednak wyraźne różnice w wielkości NO u tego samego chorego w obu badanych sezonach. Autorzy sądzą, że wynika to z różnej ekspozycji na alergeny. Mimo znacznego wzrostu NO w czasie sezonu pylenia, w badaniu nie obserwowano zmniejszenia wskaźników wentylacji spoczynkowej, które poza sezonem i w czasie sezonu pylenia pozostawały w granicach normy. Podobne wyniki uzyskali Prieto i wsp. (20) badając nieswoistą NO u 10 chorych na astmę sezonową i SANN w czasie sezonu pylenia oraz po jego zakończeniu. I tak po 2 i 5 miesiącach od zakończenia sezonu pylenia NO zmniejszyła się u tych chorych odpowiednio 2- i 4-krotnie, ale nie nastąpiło jej całkowite wygaszenie.

Wzrost NO zależny od ekspozycji na alergeny wykazano także w próbach prowokacyjnych. Corren i wsp. (21) obserwowali u chorych na SANN i astmę sezonową, w 30 i 280 minucie po prowokacji donosowej, znaczne nasilenie kataru nosa i wzrost NO. Nie stwierdzili natomiast, podobnie jak polscy badacze wykonujący badanie w warun-

kach naturalnej ekspozycji, różnic we wskaźnikach spirometrii spoczynkowej. NO w tym badaniu nie korelowała ani z  $FEV_1$ , ani z nasileniem objawów klinicznych, a ponadto nie zmniejszyła się mimo ich ustąpienia w 5 godzin po prowokacji alergenem. Ta więc wielkość NO u tych chorych nie zależała od nasilenia klinicznych objawów SANN.

Na podstawie tych badań należy przyjąć, że NO występuje u większości chorych na SANN i to nawet poza sezonem pylenia. Podobnie dzieje się u chorych na astmę sezonową. Zatem można sądzić, że sezonowe objawy kliniczne chorób alergicznych układu oddechowego są jedynie „czubkiem góry lodowej”, pod którym kryje się przewlekły proces zapalny błon śluzowych. Nie ulega on wygaszeniu nawet po ustaniu naturalnego narażenia na alergeny sezonowe czyli w okresie wolnym od klinicznych objawów choroby. Ponieważ objawy kliniczne nie są dostatecznym odzwierciedleniem toczącego się procesu zapalnego to poszukuje się innych wskaźników, które pozwalają na jego ujawnienie i ocenę nasilenia.

### **Nadreaktywności oskrzeli u chorych na całoroczny alergiczny nieżyt nosa**

Z badań przeprowadzonych w 34 europejskich ośrodkach uczestniczących w badaniu określonym jako European Community Respiratory Health Survey wynika, że uczulenie na alergeny całoroczne objawiające się całorocznym alergicznym nieżytem nosa (CANN) wiąże się z obecnością NO. Wśród 1412 chorych na CANN NO stwierdzono u 22.5%. Natomiast cecha ta występowała tylko u 7.5% osób zdrowych (22).

U chorych na CANN, przeciwnie niż u chorych na SANN, czas trwania choroby decyduje o rozwoju NO, a uczulenie na alergeny całoroczne stanowi większy czynnik ryzyka pojawienia się tej cechy niż uczulenie na alergeny sezonowe. Udowodnili to Verdani i wsp. (23), którzy u chorych na SANN i CANN po donosowej prowokacji alergenem wykazali, że rozkład procentowy NO określonej jako ciężka, umiarkowana i łagodna w grupie chorych na SANN zarówno przed jak i w czasie sezonu pylenia jest podobny. Około 10% badanych charakteryzowało się dużą nadreaktywnością ( $PD15 < 4mg$ ) i tyle samo łagodną ( $8 mg < PD15 < 12mg$ ), 15% badanych miało nadreaktywność umiarkowaną, a 65% nie wykazywało tej cechy. Przy czym wielkość NO nie zależała od czasu trwania choroby. W grupie chorych na CANN odpowiednio 20% i 8% badanych miało nadreaktywność łagodną i umiarkowaną, 37% nie

miało tej cechy, ale aż u 35% NO była duża ( $PD20$  poniżej  $4mg$ ). Tak więc rozkład NO, uwzględniający jej wielkość, wśród chorych na SANN i CANN był różny. Duża NO charakteryzowała aż 22 z 78 chorujących na CANN krócej niż dwa lata, podczas gdy tylko 3 chorych na SANN. Chorujący na CANN dłużej niż 3 lata mieli zdecydowanie większą NO niż ci, którzy chorowali krócej niż 2 lata. Znalazło to potwierdzenie w badaniu Prieto i wsp. (20), którzy stwierdzili, że chorzy na CANN mieli 4-krotnie większą NO w porównaniu z chorymi na SANN znajdującymi się nawet w czasie sezonu pylenia. 13 chorych z 38 na SANN i tylko 3 z 34 chorych na CANN nie zareagowało skurczem oskrzeli na stężenie metacholiny równe  $200mg/ml$ .

### **Rola atopii w rozwoju nadreaktywności oskrzeli**

Występowanie NO wiąże się przede wszystkim z atopią. Atopia to genetycznie uwarunkowana, zwiększona skłonność do wytwarzania przeciwciał klasy E w odpowiedzi na kontakt z alergenem. Obecność tej cechy wyrażona jest obecnością dodatnich testów skórnych i zwiększonym stężeniem immunoglobulin E w surowicy. Liczne badania wskazują, że w astmie podłożem NO jest zapalenie błony śluzowej oskrzeli. Jednym z mechanizmów doprowadzających do tego zapalenia jest reakcja immunologiczna związana z IgE będącymi głównym izotypem immunoglobulin wytwarzanych w odpowiedzi na kontakt z alergenem (24). Zapoczątkowanie i podtrzymywanie reakcji zapalnej w błonie śluzowej oskrzeli zależy od mediatorów i cytokin uwalnianych z licznych komórek zapalnych.

Badania epidemiologiczne potwierdziły związek między dodatnimi testami skórnymi i stężeniem IgE w surowicy krwi z jednej strony a NO z objawami alergicznego nieżyty nosa i astmy z drugiej strony. I tak Burrows i wsp. (25) badając kohortę 13-letnich dzieci z populacji ogólnej Nowej Zelandii wykazali dodatnią korelację między podwyższonym całkowitym stężeniem IgE w surowicy a występowaniem astmy. U żadnego z badanych z małym stężeniem IgE w surowicy nie rozpoznano astmy, natomiast wśród 67 osób z najwyższym stężeniem tych immunoglobulin aż 37% chorowało na astmę. Natomiast zachorowanie na alergiczny nieżyt nosa wiązało się z obecnością dodatnich testów skórnych na alergeny wziewne. Mniejsze znaczenie miała u tych chorych wielkość stężenia IgE w surowicy.

W wielu badaniach wykazano, że uczulenie na alergeny całoroczne wiąże się z częstszym zachorowaniem na astmę, niż z występowaniem SANN.

I tak Sears i wsp. (26) badając w Nowej Zelandii 662-osobową grupę dzieci w wieku 13 lat stwierdzili, że wśród dzieci uczulonych jedynie na kurz lub sierść kota 10% miało astmę, 6% astmę i nieżyt nosa, a 17% tylko nieżyt nosa. Natomiast wśród uczulonych na alergeny sezonowe u 3% rozpoznano astmę, u 4% astmę i nieżyt nosa i aż u 49% jedynie nieżyt nosa. W badaniu Boulet'a i wsp. (14) przeprowadzonym w Kanadzie u 3371 chorych alergiczny nieżyt nosa, astmę lub obie te choroby występujące równocześnie rozpoznano odpowiednio u 74%, 12% i 14% chorych uczulonych jedynie na alergeny sezonowe oraz u 49%, 24% i 30% chorych uczulonych na alergeny całoroczne. Sears i wsp. (27,28) badając 714 i 662 dzieci w Nowej Zelandii stwierdzili, że czynnikiem najsilniej związanym z wystąpieniem NO i klinicznych objawów astmy było uczulenie na sierść zwierząt, głównie kota i kurz domowy. Czego nie znaleziono w przypadku uczulenia na alergeny sezonowe. Wśród dzieci uczulonych na kurz lub na sierść kota odpowiednio u 64% i 77% stwierdzono nawracające świsty, a 41% i 54% miało NO. Jednoczesne występowanie NO i klinicznych objawów astmy stwierdzono tylko u 2% dzieci nieatopowych, 27% z uczuleniem na alergeny sezonowe, 33% uczulonych na kurz domowy i u 51% uczulonych na sierść kota. W drugim badaniu wszyscy chorzy na astmę, u których NO była dość duża (PC20 poniżej 8 mg/ml), mieli dodatnie testy skórne na kurz i sierść kota, natomiast wśród badanych z mniejszą NO (PC20 mniejsze lub równe 25mg/ml) tylko 4 osoby nie były uczulone na wyżej wymienione alergeny. Peat i wsp. (29) obserwując przez 4 lata grupę 380 australijskich dzieci w wieku szkolnym odnotowali szczególną zależność między wczesnym ujawnieniem się atopii (testy skórne dodatnie między 8 a 10 rokiem życia) a NO i rozwojem astmy. Obecność świstów i NO stwierdzono u 34% takich dzieci, a tylko u 13% dzieci, u których atopia pojawiła się dopiero po 10 roku życia i zaledwie u 2% bez cech atopii. W cytowanych badaniach odsetek osób z NO zwiększał się wraz ze zwiększaniem się odczynów skórnych na alergeny całoroczne (25,26,27). Natomiast Plaschke i wsp. (30) badając 1859 osób z ogólnej populacji Szwecji stwierdzili, że najsilniejszy związek z pojawieniem się NO i rozwojem astmy miało uczulenie na sierść zwierząt – kota i psa, a w mniejszym stopniu uczulenie na trawy. Korelację między uczuleniem na kurz i zachorowaniem na astmę wykazano jedynie w przypadku wystąpienia w surowicy swoistych przeciwciał, a nie obecności dodatnich testów skórnych. Nie znaleziono natomiast związku między uczuleniem na ten alergen a rozwojem bezobjawo-

wej NO. Obserwacje swoje autorzy tłumaczą niewielkim narażeniem na alergeny kurzu w regionach skąd pochodziły osoby badane i coraz większym narażeniem na sierść zwierząt domowych.

Innym wyrazem atopii, obok dodatnich testów skórnych, jest podwyższone stężenie immunoglobulin E w surowicy, które również koreluje z NO i rozwojem astmy. I tak Sears i wsp. (31) nie stwierdzili u badanych dzieci astmy gdy całkowite stężenie IgE było małe. Natomiast gdy stężenie było duże (powyżej 1000UI/L) to aż 36% chorowało na astmę. Tak więc autorzy stwierdzili, że NO korelowała z całkowitym stężeniem IgE w surowicy i dotyczyło to także osób z bezobjawową NO. Kono i wsp. (32) wykazali zależność między NO i całkowitym stężeniem IgE w surowicy u dzieci w wieku 5-10 lat i 11-16 lat chorych na astmę. Natomiast takiej zależności nie było w najmłodszej grupie chorych między 1 a 5 rokiem życia. Także Plaschke i wsp. (30) w badaniu osób dorosłych wykazali, że całkowite stężenie IgE było 3-krotnie większe u chorych na astmę i 2-krotnie większe u osób z bezobjawową NO w porównaniu z osobami zdrowymi bez tej cechy. Także Sunyer i wsp. (33) stwierdzili, że wśród osób, u których w przeszłości rozpoznano astmę, NO miała połowa chorych z małym całkowitym stężeniem IgE i ponad 70% z dużym stężeniem tych immunoglobulin. Ponadto odsetek chorych z NO wzrastał proporcjonalnie do zwiększania się stężenia IgE w surowicy. Również u chorych na SANN NO wykazywała dodatnią korelację z całkowitym stężeniem immunoglobulin E i to nie tylko w czasie, ale również po zakończeniu sezonu pylenia (15).

Także i nasz zespół badał zależności między NO a całkowitym stężeniem IgE u chorych na SANN i astmę sezonową. I tak u chorych na SANN średnie całkowite stężenie IgE w surowicy było przed sezonem znamienne wyższe niż u osób zdrowych. Dotyczyło to osób z pozasezonową NO i tych bez tej cechy. Podczas sezonu pylenia w obu grupach chorych na SANN nastąpił znamienny wzrost stężenia IgE. Nie wykazano różnic w stężeniu IgE przed sezonem i podczas sezonu pylenia w grupie chorych na SANN z NO i bez NO. Nie znaleziono znamiennej korelacji między wartością NO, a stężeniem IgE. Także u chorych na sezonową astmę podczas sezonu pylenia obserwowano wzrost NO i stężenia IgE, ale między tymi wskaźnikami korelacji nie stwierdzono. Stąd sądzimy, że chociaż wzrostowi NO towarzyszy wzrost stężenia IgE, to jednak trudno znaleźć ściśle zależności między tymi dwoma wskaźnikami.

## Mechanizmy rozwoju nadreaktywności oskrzeli

### Nadreaktywność oskrzeli w badaniach *in vitro*

Badania kliniczne wskazujące na zależność między wielkością NO a całkowitym stężeniem IgE zrodziły pytanie, jaki jest mechanizm tej zależności. Wiadomo, że współczulny układ nerwowy odgrywa ważną rolę w skurczu mięśni gładkich oskrzeli. Niektórzy autorzy sądzą, że zależność między całkowitym stężeniem IgE w surowicy i nieswoistą NO wynika z mechanizmu cholinergicznego. Endoh i wsp. (35) badając chorych na alergiczny nieżyt nosa z dużym i małym całkowitym stężeniem IgE w surowicy oraz osoby zdrowe nie zauważyli u nich różnic w sile działania wziewnego  $\beta_2$ -agonisty. Natomiast działanie rozkurczowe wziewnego leku przeciwcholinergicznego mierzone średnim przyrostem FEV1 było największe u chorych z dużym stężeniem IgE w surowicy.

Badania laboratoryjne, podobnie jak kliniczne, potwierdzają zależność między stężeniem IgE w surowicy a NO. Jednym ze sposobów badania tej zależności *in vitro* jest bierne uczulenie wycinków oskrzeli ludzkich pobranych ze skrawków płuc. Bierne uczulenie izolowanej tkanki uzyskuje się dzięki surowicy pobranej od osób z dużym całkowitym stężeniem IgE lub IgE swoistych. Ta technika pozwala na badanie natychmiastowej odpowiedzi oskrzeli na alergen lub bodźce nieswoiste. W 1989 r. Black (36) stwierdził, że inkubacja izolowanych od nieatopowych pacjentów wycinków oskrzeli z surowicą zawierającą duże stężenia IgE swoistych (reakcja Praustnitz'a Kustnera) zwiększa skurczową odpowiedź oskrzeli na histaminę i alergeny. Ichinose i wsp. (37) w badaniu *in vitro* potwierdzili cholinergiczny mechanizm zależności NO od IgE. Wywoływali oni skurcz skrawków oskrzeli pobudzając elektrycznie nerwy cholinergiczne oraz podając egzogenne acetylocholinę (Ach). Wcześniejsza inkubacja tych skrawków z IgE znacznie nasiliła skurcz oskrzeli wywołany pobudzeniem elektrycznym i uwalnianiem Ach z zakończeń nerwowych, ale nie wpłynęła na skurcz oskrzeli po egzogennej podanej Ach. Stąd autorzy wykluczyli wpływ tej inkubacji na osłabienie czynności enzymów degradujących Ach oraz na działanie Ach poprzez receptory muskarynowe M3 i uznali, że IgE zwiększa skurcz mięśni gładkich oskrzeli ułatwiając uwalnianie Ach z zakończeń nerwowych. Ponadto w badaniu tym wykazano, że inkubacja oskrzeli z IgE powoduje utratę kontroli autoreceptora muskarynowego M2 nad mechanizmem uwalniania Ach, a więc prawdopodobnie wywołuje również dysfunkcję tego autoreceptora.

Innym wyjaśnieniem dla cholinergicznego podłoża nadreaktywności może być odruch z nerwów cholinergicznym prowadzący do pobudzenia ich zakończeń w błonie śluzowej nosa, szczególnie u chorych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Hipoteza ta jednak budzi wątpliwości, jako że Endoh i wsp. (35) obserwowali podobne objawy nosowe u chorych zarówno z małym jak i z dużym stężeniem IgE w surowicy, a więc podobne działanie na zakończenia nerwowe, a inną reakcją na rozszerzające oskrzela działanie leku przeciwcholinergicznego w obu grupach.

Również w badaniach *in vitro* wykazano, że uprzednie uczulenie wycinków oskrzeli surowicą zawierającą duże stężenia IgE prowadzi do zmniejszonej odpowiedzi tych oskrzeli na niektóre czynniki powodujące rozkurcz. I tak Ben-Jebria i wsp. (38) wykazali, że inkubacja oskrzeli z IgE zwiększa ich odpowiedź w postaci skurczu na neuropeptydy – substancję P (SP – substance P) i neurokininę A (NKA – neurokinine A), a zmniejsza rozkurczające działanie naczynioaktywnego peptydu jelitowego (VIP- vasoactive intestinal peptide). Jest to mechanizm niezależny od zahamowania aktywności objętej neuropeptydazy (NEP – neutral endopeptidase) – enzymu rozkładającego neuropeptydy, ponieważ zmiany te obserwowano również w obecności inhibitora tego enzymu. W innym badaniu wycinki oskrzeli inkubowane z surowicą zawierającą duże stężenie IgE poddano działaniu antagonisty receptorów wapniowych, agonisty receptorów potasowych oraz trzech substancji modulujących sygnał przekazywany przez receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne. Stwierdzono, że uwrażliwienie mięśni gładkich dróg oddechowych immunoglobuliną E zmniejsza rozkurczające działanie substancji działających poprzez receptory jonowe, a zatem wpływa na mechanizm rozkurczowy zależny od potencjału błony komórkowej. Nie obserwowano natomiast wpływu IgE na rozkurcz zapoczątkowany przez substancje działające poprzez receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne, będące przecież punktem uchwytu dla  $\beta_2$ -agonistów – leków rozkurczających oskrzela (39).

Badacze postawili sobie również pytanie czy immunoglobulina E jest jedynym i wystarczającym czynnikiem do rozwoju NO. W badaniu Tunona de Lary i wsp. (40) stwierdzono, że surowica pochodząca od chorych z dużym całkowitym stężeniem IgE i z obecnością swoistych przeciwciał IgE ma taki sam wpływ na wielkość skurczu mięśni gładkich oraz na uwalnianie histaminy z komórek tucznych oskrzeli po prowokacji alergenem jak monoklonalne przeciwciała IgE. Można więc przypuszczać, że to właśnie przeciwciała IgE są tym czynnikiem w surowicy, który wpływa na

uwrażliwienie komórek mięśni gładkich oskrzeli i komórek tucznych, przyczyniając się tym samym do rozwoju NO. Również Schmidt i wsp. (41) sądzą, że całkowite stężenie IgE w surowicy może być wykładnikiem immunologicznych procesów związanych z rozwojem nieswoistej NO. Autorzy ci skrawki oskrzeli pobrane od pacjentów z dużym i z małym całkowitym stężeniem IgE w surowicy poddali inkubacji z surowicą, w której stężenie IgE było powyżej 250 IU/ml. Badacze stwierdzili, że siła skurczu oskrzeli po prowokacji histaminą była znacząco większa w grupie chorych z dużym wyjściowym stężeniem IgE w surowicy w porównaniu z chorymi z małym stężeniem tej immunoglobuliny. Jednak wcześniejsza inkubacja z IgE oskrzeli pochodzących od tych pacjentów spowodowała zarówno wzrost siły działania histaminy jak i zwiększenie maksymalnego skurczu oskrzeli. Natomiast inkubacja oskrzeli pobranych od pacjentów z dużym całkowitym stężeniem IgE nie spowodowała dalszego wzrostu NO. Stąd autorzy sądzą, że duże całkowite stężenie IgE w surowicy spowodowało *in vitro* maksymalną odpowiedź oskrzeli na bodźce nieswoiste. Dodatnia korelacja między całkowitym stężeniem IgE w surowicy a NO potwierdzona w tym badaniu, odzwierciedla podobną zależność wykazaną w badaniach klinicznych zarówno u dzieci jak i u dorosłych (28, 30, 31).

Pojawił się jednak pogląd, że duże całkowite stężenie IgE w surowicy nie jest czynnikiem wystarczającym do rozwoju NO. Watson i wsp. (42) poddali inkubacji skrawki oskrzeli pobrane od pacjentów nieatopowych z surowicą zawierającą swoiste IgE i różne całkowite stężenia IgE oraz z surowicą z chimerą IgE (JW8). Stymulacja alergenem powodowała skurcz mięśni gładkich we wszystkich skrawkach oskrzeli poddanych wcześniejszemu uczuleniu, a całkowite stężenie IgE nie miało wpływu na siłę i wielkość tego skurczu. Po prowokacji histaminą uzyskano skurcz tylko tych oskrzeli, które zostały poddane wcześniejszej inkubacji z surowicą zawierającą duże całkowite stężenia IgE, natomiast oskrzela inkubowane z JW8 i nieinkubowane nie zareagowały skurczem na histaminę. Obserwacje te sugerują, że nieswoista NO jest związana z całkowitym stężeniem IgE a nie z obecnością swoistych IgE. Autorzy sądzą także, że mają na nią wpływ także inne czynniki znajdujące się w surowicy a zależne od IgE. Do podobnych wniosków doszli Rabe i wsp. (43), którzy poddali mięśnie gładkie oskrzeli uczuleniu surowicą z dużym całkowitym stężeniem IgE lub z obecnością przeciwciał swoistych przeciwko *Dermatophagoides farinae* oraz chimerą całkowitego IgE (JW8). Alergen powodował skurcz oskrzeli zależny od stężenia swoistych przeciwciał,

czego nie obserwowano w nieuczulonych wcześniej oskrzelach. Odpowiedź tę całkowicie hamowały przeciwciała skierowane przeciwko tej swoistej immunoglobulinie. Histamina nie dawała skurczu oskrzeli gdy inkubowano je z chimerą całkowitego IgE, a wywoływała go jedynie w oskrzelach uczulonych surowicą z obecnością całkowitych IgE. Siła i wielkość tego skurczu nie zmieniła się po dodaniu przeciwciała przeciwko *Dermatophagoides farinae*. Watson i wsp. (44) wycinki oskrzeli pobrane od zdrowych osób inkubowali z surowicą zawierającą duże całkowite stężenie IgE i swoiste IgE przeciwko *Dermatophagoides farinae* (>17.5U/mL) oraz z surowicą, w której stężenia te zostały zmniejszone do 10 U/mL. Następnie oskrzela te poddano swoistej i nieswoistej prowokacji. Odpowiedź oskrzeli zarówno na alergen jak i histaminę uzyskano tylko po inkubacji oskrzeli z surowicą z dużym stężeniem IgE. Natomiast w drugim przypadku uzyskano odpowiedź oskrzeli na histaminę, ale nie na prowokację alergenem. Badanie to jeszcze raz potwierdza niezależność nieswoistej NO od swoistych immunoglobulin w surowicy krwi i sugeruje, że ten rodzaj nadreaktywności zależy również od innych czynników w surowicy, bowiem nie została ona zahamowana mimo zmniejszenia stężenia IgE w surowicy użytej do inkubacji.

## Podsumowanie

Nadreaktywność oskrzeli jest fundamentalną cechą astmy. Dotyczy ona wszystkich chorych na aktywną postać tej choroby. Występuje także u chorych na alergiczny nieżyt nosa, ale w tej grupie nie dotyczy wszystkich chorych. Liczne badania kliniczne wykazały istnienie zależności między całkowitym stężeniem IgE w surowicy a częstością występowania NO i astmy u chorych z dodatnimi, a także ujemnymi testami skórnymi z alergenami wziewnymi.

Badania eksperymentalne wskazują na niezależność mechanizmów nadreaktywności swoistej i nieswoistej. Za rozwój NO na alergen odpowiedzialne są swoiste IgE, a nieswoista NO ma związek raczej z całkowitym stężeniem IgE w surowicy krwi. Natomiast z uwagi na jej przetrwanie w przypadku zmniejszenia całkowitego stężenia IgE w surowicy wykorzystanej do inkubacji i jej nieobecność po inkubacji oskrzeli chimerą całkowitego IgE sędzi się, że jest ona zależna także od innych, związanych z IgE czynników.

W rozwoju NO istotną rolę odgrywa zapalenie alergiczne. Mimo, że w wielu badaniach wykazano związek między NO a stężeniem IgE, a w niektórych związek ten był silniejszy niż związek z eozynofilią

we krwi czy wynikami testów skórnych, to jednak w wielu zależność ta jest podważana. Dotyczy to szczególnie badań u dorosłych chorych na astmę. Wątpliwości te potwierdzają badania *in vitro*. Można, więc przypuszczać, że IgE stanowią ważny, ale nie jedyny element w rozwoju NO.

## Piśmiennictwo:

1. Boushey L.P., Turcotte H., Sheller J.R. i wsp.: Bronchial hyperactivity. *Am. Rev. Respir Dis* 1980;121:389-413
2. Casale T.B., Rhodes B.J., Donnelly A.L.: Airway reactivity to methacholine in nonatopic asymptomatic adults. *J. Appl. Physiol.* 1988;64:2558-2561.
3. Rijken B., Schouten J.P., Mensinga T.T. i wsp.: Factors associated with bronchial responsiveness to histamine in a population sample of adults. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993;147:1447-1453.
4. Paoletti P., Carrozzi L., Viegi G. i wsp.: Distribution of bronchial responsiveness in a general population: effect of sex, age, smoking, and level of pulmonary function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995;151:1770-1777.
5. Laprise C., Boulet L.-P.: Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a three-year follow-up. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997;156:403-409.
6. Laprise C., Lavoillette M., Moulet M. i wsp.: Asymptomatic airway hyperresponsiveness: relationship with airway inflammation and remodeling. *Eur. Resp. J.* 1999;14: 63-73.
7. Townley R.G., Dennis M., Itkin I.H.: Comparative action of acetyl-beta-methyl-choline, histamine and pollen antigens in subjects with hay fever and patients with bronchial asthma. *J. Allergy* 1965;36:121-126.
8. Townley R.G., Ryo U.Y., Kolotkin B. M. i wsp.: Bronchial sensitivity to metacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis patients and control subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1975;56:429-442.
9. Ramsdale E.H., Marilyn B.Ch., Morris M. i wsp.: Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1985;75:573-575.
10. Kroczyńska-Bednarek J., Gondorowicz K., Kalinowska-Graczyk M. i wsp.: Występowanie nieswoistej nadreaktywności oskrzeli u chorych na sezonowy alergiczny nieżyt nosa oraz wpływ loratadyny i beklometazonu na tę nadreaktywność. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1996;64:182-188.
11. Braman R., Barrows A., DeCotiis B. i wsp.: Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. *Chest* 1987; 91:671-674.
12. Prieto J.L., Berto J., Gutierrez V.: Sensitivity and maximal response to metacholine in perennial and seasonal allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy* 1996;26:61-67.
13. Madonini E., Briatico-Vangosa G., Pappacoda A. i wsp.: Seasonal increase in bronchial reactivity in allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987;79:358-363.
14. Boulet L.-P., Morrih D., Milot J. i wsp.: Bronchial responsiveness increases after seasonal antigen exposure in non-asthmatic subjects with pollen induced rhinitis. *Ann Allergy* 1989;63:114-119.
15. Di Lorenzo G., Mansueto P., Melluso M. i wsp.: Non-specific airway hyperresponsiveness in mono-sensitive Sicilian patients with allergic rhinitis. Its relationship to total serum IgE levels and blood eosinophils during and out of the pollen season. *Clin. Exp. Allergy* 1997;27:1052-1059.
16. Pietrkowicz M., Kroczyńska-Bednarek J., Grzelewska-Rzymowska I.: Nadreaktywność oskrzeli, całkowite stężenie IgE oraz stężenia sICAM-1 i TNF $\alpha$  w surowicy chorych na sezonowy alergiczny nieżyt nosa. *Pneum Alergol Pol* 2002; suppl 1: 128-129 (Abstract).
17. Chakir J., Lavoillette M., Turcotte H. i wsp.: Cytokine expression in the lower airways of nonasthmatic subjects with allergic rhinitis: Influence of natural allergen exposure. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2000;106:904-910.
18. Grzelewska-Rzymowska I., Grabski W., Kroczyńska-Bednarek J. i wsp.: Wpływ nadokromilu sodu na przebieg kliniczny i nieswoistą nadreaktywność oskrzeli na histaminę u chorych na pyłkową astmę oskrzelową. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1995;63:185-191.
19. Kroczyńska-Bednarek J., Grzelewska-Rzymowska I., Tymińska K.: Nieswoista nadreaktywność oskrzeli u chorych na sezonową astmę oskrzelową obserwowanych przez dwa kolejne lata. *Pol. Arch. Med. Wew.* 1997;97:216-223.
20. Prieto L., Berto L., Lopez M. i wsp.: Modifications of PC20 and maximal degree of airway narrowing to metacholine after pollen season in pollen sensitive asthmatic patients. *Clin. Exp. Allergy* 1993;23:172-178.
21. Corren C., Adinoff A.D., Irvin Ch.G.: Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992;89:611-618.
22. Leynaert B., Bousquet J., Neukirch C. i wsp.: Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects. *J. Allergy Asthma Immunol.* 1999;104:301-304.
23. Verdani P., di Carlo S., Baronti A.: Different prevalence of nonspecific bronchial hyperreactivity between seasonal and perennial rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990;86: 576-582.
24. Yessel H., Abbal C., Pene J. i wsp.: The role of IgE in asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1998;28(Suppl 5):104-109.
25. Burrows B., Sears M., Flannery E.M.: Relationship of bronchial responsiveness to allergy skin test reactivity, lung function, respiratory symptoms and diagnosis in 13-year-old New Zealand children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995;95: 548-556.
26. Sears M.R., Burrows B., Flannery E. i wsp.: Atopy in childhood I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1993;23:941-948.
27. Sears M., Herbison G., Holdaway M. i wsp.: The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1989;19:419-424.
28. Sears M., Burrows B., Herbison G. i wsp.: Atopy in childhood II. Relationship to airway responsiveness, hay fever and asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1993;23:949-956.
29. Peat J., Woolcock A.: Sensitivity to common allergens: relation to respiratory symptoms and bronchial hyperresponsiveness in children from three different climatic areas of Australia. *Clin. Exp. Allergy* 1990;21:573-581.
30. Plaschke P., Janson Ch., Norman E. i wsp.: Association between atopic sensitisation and asthma and bronchial hyperresponsiveness in Swedish adults: Pets and not mites are the

most important allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999;103: 58-65.

31. Sears M., Burrows B., Flannery E. i wsp.: Relationship between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and apparently normal children. *N. Eng. J. Med.* 1991;325:1067-1071.

32. Kono M., Mochizuki H., Arakana H. i wsp.: Age-dependent relationship between bronchial hyperresponsiveness to metacholine and total serum IgE level in asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;87:33-38.

33. Sunyer J., Anto J., Sobria J., i wsp. and the Spanish Group of the European Study of Asthma: Total serum IgE is associated with asthma independently of specific IgE levels. *Eur. Respir. J.* 1996;9:1880-1884.

34. Pietrkowicz M., Kroczyńska-Bednarek J., Grzelewska-Rzymowska I.: Całkowite stężenie IgE, wybrane wskaźniki zapalenia w surowicy i nadreaktywność oskrzeli u chorych na sezonową astmę oskrzelową. *Pneum Alergol Pol* 2002; suppl 1: 112-113.

35. Endoh N., Ichinose M., Takonoshi T. i wsp.: Relationship between cholinergic airway tone and serum immunoglobulin E in human subjects. *Eur. Respir. J.* 1998;12:71-74.

36. Black J.: Sensitization alters contractile responses and calcium influx in human airway smooth muscle. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989;84:440-447.

37. Ichinose M., Miura M., Tomaki M. i wsp.: Incubation with IgE increases cholinergic neurotransmission in human airways in vitro. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996;154: 1272-1276.

38. Ben-Jebria A., Morthon R., Rossetti M. i wsp.: Effect of the passive sensitization on the mechanical activity of human isolated bronchial smooth muscle induced by substance P, neuropeptide Y and VIP. *Br. J. Pharmacol.* 1993;109:131-136.

39. Villanove X., Morthon R., Tunon-de-Lara M. i wsp.: Sensitisation decreases relaxation in human isolated airways. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993;148:107-112.

40. Tunon-de-Lara J.M., Okayama Y., Savineau J-P. i wsp.: IgE-induced passive sensitization of human isolated bronchi and lung mast cells. *Eur. Resp. J.* 1995;8:1861-1865.

41. Schmidt D., Watson N., Ruehlmann E. i wsp.: Serum immunoglobulin E levels predict human airway reactivity in vitro. *Clin. Exp. Allergy* 2000;30:233-241.

42. Watson N., Bodtke K., Coleman R.A.: Role of IgE in hyperresponsiveness induced by passive sensitization of human airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997;155:839-844.

43. Rabe K., Niki W., Dent G. i wsp.: Inhibition of human airway sensitization by a novel monoclonal anti-IgE antibody 17-9. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998;157:1429-1435.

44. Watson N., Ruehlmann E., Magnussen H. i wsp.: Histamine hypersensitivity induced by passive sensitization of human bronchus: effect of serum IgE depletion. *Clin. Exp. Allergy* 1998;28:679-685.

Wpłynęła 14.03.2003

Klinika Gruźlicy, Chorób i Nowotworów Płuc IMW  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, 91-520 Łódź, ul. Okólna 181, tel./fax (042) 659-00-16,  
e mail: rzym @ binar. pl