

ULOGA INFLAMACIJE U ETIOPATOGENEZI PROFESIONALNE BRONHIJALNE ASTME

V. Cvetanov, J. Karadžinska-Bislimovska i E. Stikova

Zavod za medicinu rada, Dom zdravlja Skopje

Primljeno 29. III. 1990.

Poslednjih godina brojna istraživanja ukazuju na vezu između bronhijalne hiperreaktivnosti i inflamacije dišnih puteva. Istaknuti su najčešći mehanizmi nastanka bronhoopstrukcije sa uključivanjem inflamatornih procesa kao važne karike u nastanku i razvoju profesionalne bronhijalne astme (PBA). Naglasivši važnost inflamacije, autori navode klasifikaciju PBA Moire Chan-Yeung koja uzima u obzir i ovaj faktor. Određeni tipovi PBA po ovoj klasifikaciji postavljeni su u okvir radne sredine. Smatra se da bi prolongirana profilaksa inflamacije prevenirala ireverzibilnu opstrukciju dišnih puteva, što je od posebnog značaja za segment populacije na koji se problem PBA odnosi.

Problem profesionalne bronhijalne astme (PBA), ma koliko to bilo kontradiktorno, iz dana u dan postaje sve složeniji i teži za rešavanje. Obogaćen novim saznanjima, obeležen brojnim aspektima ovaj problem medicine rada inkorporira u sebi i nove enigme: počevši od novih i sve brojnijih noksi, provokativnih faktora koji predstavljaju prvu kariku u lancu koji se zove PBA, preko promene koncepta njenih patofizioloških mehanizama, zatim uvođenjem novih dijagnostičkih metoda kojima se pokušava definirati ovaj entitet, primene osnovnih principa epidemiologije do savremenih pristupa u terapiji i prevenciji i novih medikolegalnih zahteva.

Već na samom početku problem započinje definiranjem pojma PBA odnosno objašnjenjem termina. Brojne su definicije ovog entiteta, zavisno od aspekta analize problema (etiopatogenetski, klinički, funkcionalni i sl.), od onih najjednostavnijih do vrlo složenih (1–5). Međutim mora se naglasiti da suštinu svih definicija PBA predstavlja opstrukcija dišnih puteva, izazvana delovanjem profesionalnog provokativnog agensa – prašina, gasova, isparenja, dimova radne sredine. Opšte je prihvaćeni stav da je osnova opstrukcije dišnih puteva (bez obzira na patogenetske mehanizme) bronhijalna hiperreaktivnost ili, tačnije pojačani bronhijalni odgovor na spazmogene stimule, odnosno »bronchial hyperresponsiveness» kako to preporučuju Pauwels i

Snacball (6). Brojna istraživanja poslednjih godina ukazuju na vezu između bronhijalne hiperreaktivnosti i inflamacije dišnih puteva, čime uloga inflamacije u etiopatogenezi bronhijalne astme postaje izuzetno važna.

Izdvajanjem inflamacije kao nesumnjivo važnog faktora u genezi PBA (7), među brojnim klasifikacijama ovog entiteta, čije su temelje postavili *Gandevia* (8), *Murphy* (1), kod nas *Beritić* (3), danas na aktuelnosti dobija klasifikacija *Chan-Yeung* (9), koja uključuje i inflamaciju. Prema ovoj klasifikaciji PBA se prema načinu delovanja i izazivanju kliničkih sindroma deli na pet tipova: refleksnu, zapaljenjsku, farmakološku, senzibilizirajuću i mešanu (9). Inzlamatorni procesi predstavljaju integralni deo normalnih odbrambenih mehanizama dišnih puteva (10, 11). U suštini, inflamacija je odgovor živog tkiva na štetne stimule i omogućava u početku oporavljanje zahvaćenog područja, sa očuvanjem funkcije. Prolongirana ekspozicija noksama ili insuficijentna kontrola inflamatornog procesa na kraju dovodi do kliničke manifestacije bolesti (12), pri čemu se najčešćim uzročnicima inflamacije smatraju infektivni agensi, fizikalni i hemijski agensi i imunološke reakcije (13, 14). Savremena shvatanja o PBA (15, 16) promenu reaktivnosti disajnih puteva vezuju za pojavu inflamacije koja vrši destrukciju i deskvamaciju ćelija epitelnog sloja sluzokože, bez obzira na mehanizme delovanja uzročnih faktora (alergijski, zapaljenjski, iritativni). Razaranjem tzv. zaštitnog epitelnog sloja sluzokože ostvaruje se osnovni uslov za patološki odgovor (»hiperesponsiveness«) disajnih puteva na različite specifične ili nespecifične faktore, pri čemu se javlja smanjivanje praga osjetljivosti disajnog stabla sa povećanom reaktivnošću.

Tako se sada već utvrđenim mehanizmima nastanka opstrukcije, kao što su: neurogeni (direktnim refleksnim dejstvom vagusa ili lokalnim aksonskim refleksima uz odgovarajuće medijatore nervnog porekla) i senzibilizirajući (oslobađanjem intragranularnih ili membranskih medijatora senzibilizirajućih ćelija) priključuje inflamatorni koji se smatra prisutnim u prethodna dva mehanizma iako ga pojedini autori smatraju samostalnim mehanizmom (17). U okvirima inflamatornih procesa uključuje se veliki broj efektonih inflamatornih ćelija, primarnih (mastociti, makrofazi, epitelne ćelije) i sekundarnih (eozinofili, trombociti, neutrofilii) sa svojim bioaktivnim materijama—medijatorima (18). Pretpostavlja se da se kao rezultat ovih medijatora, pri inflamaciji disajnih puteva javlja smanjenje relaksacijskog odgovora glatkih mišića bronha na različite provokativne faktore (12). Optuženi inflamatorni procesi sluzokože direktno ili indirektno vrše destrukciju i deskvamaciju »zaštitnog« epitelnog sloja čime otkrivaju dublje slojeve traheobronhijalnog zida u kojima su smeštena aferentna mijelinska vlakna vagusa kao i nemijelinska vlakna vagusa. Ove »otkrivene« nervne strukture disajnih cevi, nazvane »iritativnim receptorima« izložene su sada brojnim specifičnim ali i nespecifičnim faktorima koji izazivaju njihovu hiperiritaciju, sa povećanom aktivnošću (19, 20).

U okvirima neurogenog mehanizma, vezanog za holinergičku inervaciju na završecima motornog neurona vagusa, izlučuju se velike količine acetilholina — dominantnog bronhokonstriktornog medijatora. Ovakvo stanje praćeno je stvaranjem posebnog neurotransmitera neadrenergičkog, inhibitornog nervnog sistema u disajnim putevima vazoaktivnog intestinalnog peptida (VIP) koji ima suprotno dejstvo od acetilholina, tj. bronhodilatatorno, sprečavajući bronhoopstrukciju. Pojavom inflama-

cije, prisutne inflamatorne ćelije (mastociti, neutrofili, eozinofili) svojim enzimima proteolitički razgrađuju VIP, čime se ostvaruje dominantno opstruktivno dejstvo acetilholina neurogenim mehanizmom putem dejstva vagusa (13, 14, 21). Druga forma kojom se realizuje neurogeni mehanizam bronhoopstrukcije jeste aktivacija nemijelinskih vlakana vagusa, odnosno lokalnih aksonskih refleksa (neholinergička ekscitatorna inervacija). Ovo aktiviranje senzoričkih nervnih završetaka ostvaruje se delovanjem bradikina, jednog od najjačih medijatora inflamacije (21, 22). Barnes (21) je taj proces nazvao neurogena inflamacija. Bradikinin nastaje iz kininogena plazme, u prisustvu enzima (kininogenaze) iz mastocita i drugih inflamatornih ćelija. Povećana aktivnost lokalnih aksonskih refleksa rezultira oslobađanjem velikih količina medijatora tzv. neuropeptida (neurokinin A, supstancije P i dr.) koji imaju dejstvo slično acetilholinu. Ovi neuromedijatori (acetilholin i neuropeptidi), delujući na specifične receptore efektornih ćelija disajnih cevi, narušavaju balans intracelularnih nukleotida cAMP/cGMP uz intenzivnije delovanje cGMP što dovodi do bronhokonstrikcije (21, 23). Pojava izuzetno velikih količina neuromedijatora (acetilholin, neuropeptidi) doprinosi stimulaciji mastocita i drugih inflamatornih ćelija koja će rezultirati oslobađanjem medijatora. Ove aktivne supstancije primarnih i sekundarnih efektornih inflamatornih ćelija zavisno od svog porekla dele se na: intragranularne u koje spadaju histamin, proteaze, heparin, ECF-A (eozinofilni hemotaktički faktor anafilakse) i medijatore membranskog porekla u koje spadaju PAF (faktor aktivacije trombocita) kao i danas vrlo aktuelni derivati arahidonske kiseline (prostaglandini E₂, D₂ i leukotrieni C₄, D₄, E₄ (ranije poznat kao SRS supstancija). Svi ovi medijatori determinirani su u slučaju astme (21, 23, 24). Pri tome njihovo delovanje na efektorne ćelije disajnih puteva može biti različito, npr. direktno bronhokonstriktivno (histamin, prostaglandini, neki leukotrieni), efekat povećane permeabilnosti kapilara (histamin, leukotrieni), edem sluzokože (prostaglandini), neki medijatori doprinose stvaranju mukusa ili nagomilavanju ćelija, hemotaksija (ECF-A, PAF) ili izazivaju produženu hiperreaktivnost bronha (PAF iz makrofaga, trombocita, eozinofila).

Senzibilizirajući mehanizam nastanka bronhijalne hiperreaktivnosti i bronhoopstrukcije vezan je za inhalaciju senzibilizirajućih agensa (alergena, aktivatora komplementa i sl.). Alergeni u interakciji sa specifičnim imunoglobulinom E ili IgG₄ vezanim za Fc fragment mastocita, bazofila ili alveolarnih makrofaga dovode do oslobađanja medijatora anafilaktičkog tipa preosetljivosti, koji izazivaju bronhospazam, edem sluzokože i hipersekreciju mukusa, čime se ostvaruje bronhoopstrukcija, osnovni preduslov astme (23 – 25). Kay naglašava da se pri reakciji antigen – antitelo oslobađaju medijatori koji direktno oštećuju tkivo (histamin, leukotrieni, prostaglandini) ili koji aktiviraju sekundarne efektorne inflamatorne ćelije koje takođe oštećuju bronhijalno tkivo, ali i povećavaju bronhijalnu hiperreaktivnost (12). Međutim, osim senzibilizirajućeg mehanizma zavisnog od specifičnog imunoglobulina, brojni faktori mogu aktivirati efektorne inflamatorne ćelije na sekreciju medijatora, što je još jedan »teritoriji« (imunološki, alergološki, infektivni). Treba istaći da je uloga navedenih medijatora ne samo u održavanju opstrukcije disajnih puteva već svojim hemotaktičkim efektom utiču na okupljanje brojnih ćelijskih elemenata (eozinofila, neutrofila, bazofila,

trombocita i dr.), koji svojim enzimima obnavljaju destrukciju i razaranje epitela bronhijalnog tkiva čime ponovo započinje proces inflamacije i hiperreaktivnosti disajnih cevi.

Istaknuvši važnost inflamacije u patogenezi PBA, sada možemo objasniti i pojedine tipove klasifikacije *Chan-Yeung* (9).

Refleksna PBA. Nastaje delovanjem velikih koncentracija inertnih čestica, ili delovanjem hladnog vazduha na iritantne receptore u osoba sa prisutnim hroničnim bronhitom kao i kod atopičara. Pri tome se uključuje neurogeni mehanizam bronhopneumonije uz povećanu aktivnost vagusa i sekreciju acetilholina i vazoaktivnog intestinalnog peptida (VIP). U uslovima prisutnog zapaljenja aktivnost VIP-a se neutrališe, pri čemu se ostvaruje dominantan uticaj acetilholina, što se manifestira pojavom astmatičnog napada. Napuštanjem prostorija gde su prisutne pomenute štetne materije prekida se njihov kontakt sa iritantnim receptorima, zbog čega se kod bolesnika sa refleksnom PBA razvija samo rana astmatična reakcija. Specifični kutani testovi (sa alergenima sa radnog mesta) negativni su, a u serumu nema specifičnih antitela. Nespecifični bronhoprovokacioni testovi su pozitivni, a specifični samo ako se apliciraju velike koncentracije materije iz radne sredine, koja je uzrok pojave astmatičnog napada u radnim uslovima.

Zapaljenjska PBA. Nastaje kao rezultat delovanja materija koje izrazito oštećuju epitel sluzokože bronhijalnog tkiva (NH_3 , SO_2 , ozon, Cl). Destrukcijom »zaštitnog pokrivača« ostvaruju se uslovi za angažovanje neurogenog mehanizma putem vagusa i aksonskih refleksa, uz akciju brojnih inflamatornih efektornih ćelija i njihovih medijatora, koji sa svoje strane aktiviraju mastocite i »začarani krug« inflamacije se produžava. Mastociti ovde imaju važnu ulogu, ali kao deo inflamatornog procesa. Ovaj tip PBA nazvan je »Reactive airway disease syndrome« (RADS) jer je to klinička manifestacija bolesti vezana za zapaljenje. Pojavi prvih simptoma prethodi latentni period potreban da nastane oštećenje epitela disajnih cevi, a njihova hiperreaktivnost vezana je za direktno prisustvo agensa iz radne sredine. Prekid ekspozicije (vikend, godišnji odmor ili bolovanje) vodi do gubitka hiperreaktivnosti disajnih puteva. U početku bolesti javlja se rana, a kasnije i rana i kasna astmatična reakcija. Specifični kutani testovi su negativni i ne postoje specifična antitela u serumu. Nespecifični BPT su pozitivni, a specifični BPT su pozitivni samo u slučajevima kada se testiranje vrši u posebnim komorama gde se imitiraju uslovi rada, i ukoliko je isto sprovedeno ubrzo posle napuštanja radnog mesta.

Farmakološka PBA. Nastaje delovanjem različitih agensa radne sredine (juta, pamuk, lan, izocijanati, produkti organofosfata i sl.) kod osoba obolelih od hroničnog bronhita ili kod atopičara, aktiviranjem neurogenog mehanizma – lokalnih aksonskih refleksa uz sekreciju neuropeptida. Pod uticajem ovih medijatora, kada se nakupe u dovoljnoj količini posle više sati rada, dolazi do pojave kasne astmatične reakcije, pred kraj radnog vremena. Astmatični napadi se gube za vreme prekida ekspozicije. U toku bolesti moguć je i razvoj specifične senzibilizacije, sa pojavom rane astmatične reakcije. U ovom tipu PBA, specifični kutani testovi u početku su negativni, dok se ne razvije senzibilizacija, što važi i za nalaz specifičnih antitela u serumu. Nespecifični bronhoprovokacioni testovi su pozitivni kao kasna reakcija, a specifični su pozitivni u

početku evolucije bolesti samo ako su izvođeni u posebnim uslovima i posle 8 sati ekspozicije.

Senzibilizirajuća PBA. Nastaje kao rezultat specifične senzibilizacije disajnih puteva na senzibilizirajuće agense radne sredine. Ovi antigeni su proteinskog sastava velike molekulske težine i najčešće animalnog porekla (vuna, perje, dlaka, sekreti i ekskreti životinja – domaćih, laboratorijskih, insekata, ptica), biljnog porekla (žitarice: pšenica, raž, ječam, kukuruz, duvan, kafa, čaj i sl.), enzimi u lekovima (Pancreatin, Trypsin, Chymotrypsin, Papain i dr.), gume i dr. Glavna karakteristika ove forme je alergijska preosetljivost anafilaktičkog tipa uz učešće reagina IgE ili IgG₄. Učestvuju mastociti sada u procesu senzibilizacije kao i druge inflamatorne ćelije sa svojim medijatorima, koje doprinose promeni strukture sluzokože bronhijalnog tkiva delujući hemotaktički na druge inflamatorne ćelije (14, 19, 25). Klinička slika ovog tipa profesionalne bronhijalne astme manifestira se u početku kao rana astmatična reakcija, a kasnije se javljaju i rani i kasni astmatični napadi. Specifični kutani testovi su pozitivni, u serumu se RAST ili ELISA tehnikom otkrivaju specifična antitela. Pozitivni su nespecifični bronhoprovokacioni testovi, a specifični su u početku pozitivni samo kao rana reakcija, a kasnije i kao rana i kasna (•Dual•) reakcija.

Mešovita PBA. Razvija se pod delovanjem materija male molekulske težine, hemijskih reaktanata kao što su: diizocijanati, smole, drvena prašina, metalna prašina, lekovi. Prva faza ovog tipa PBA je oštećenje epitela kao što je to u zapaljenjskoj formi, a kasnije se ove materije kao hapteni vezuju sa proteinima oštećene sluzokože stvarajući kompletne antigene. Na taj se način ostvaruje druga faza ovog tipa PBA – specifična senzibilizacija anafilaktičkog tipa, kao što je to u senzibilizirajućoj formi PBA (9, 10, 22). U kliničkoj slici mešovite PBA, u početku postoji samo kasna astmatična reakcija, a kasnije se, razvojem specifične senzibilizacije javljaju i kasni i rani astmatični napadi. Specifični kutani testovi su u početku negativni, da bi daljom evolucijom bolesti postali pozitivni, i to češće kao kasne reakcije. Specifična antitela u serumu nalaze se u razvijenoj formi oboljenja. Nespecifični bronhoprovokativni testovi su pozitivni a specifični su u početku pozitivni samo kao kasni, a docnije se javljaju kao dvostruko pozitivni (kasna i rana reakcija).

Iznoseći neke detalje novijih saznanja vezana za ulogu inflamacije u etiopatogenezi profesionalne bronhijalne astme, napravljen je pokušaj rasvetljavanja geneze ovog entiteta postavljenog u miljeu radne sredine. Poznavanje etiopatogenetskih mahanizama PBA nije puko teoretiziranje, iz toga proizilazi i adekvatan pristup ovom problemu: od primene odgovarajućih dijagnostičkih postupaka i metoda u definiranju PBA, osnovnih principa terapije sa akcentom na prevenciju (26, 27). Pri tome je neophodno blokirati aktivnost, pre svega mastocita i odgovarajućim terapijskim sredstvima smanjiti inflamaciju uz omogućavanje regeneracije epitela bronhijalnog tkiva (28). Ova saznanja bi trebalo da omoguće lakše rešavanje i medikolegalnih problema aspekata PBA, počevši od profesionalne selekcije (atopičari), ocene opšte i specifične radne sposobnosti, do promene radnog mesta. Stav je da bi primena prolongirane profilakse onemogućila ireverzibilnu opstrukciju disajnih puteva, a time prevenirala definitivna stanja. Jasno je da će dalja imunološka i biohemijska ispitivanja uloge inflamacije u etiopatogenezi PBA, pomoći preciznijim kliničkim, terapijskim i preventivnim implikacijama ovog entiteta u profesionalnoj patologiji.

LITERATURA

1. *Murphy RLH*. Industrial diseases with asthma. U: Wiess EB, Segal MS, ur. *Bronchial Asthma: Mechanisms and Therapeutics*. Boston: Brown and Co, 1977:53.
2. *Brooks SM*. Bronchial asthma of occupational origin: A review. *Scand J Work Environ Health* 1977;3:53.
3. *Beritić T, Beritić-Stabuljak D*. Profesionalna astma I, Opće značajke i kriteriji, patogeneza i klasifikacija. *Arh hig rada toksikol* 1980;31:333–5.
4. *Waren PVC*. Occupational asthma definition, diagnosis and management. *Can Med Assoc J* 1985;133:851–5.
5. *Lam S Chan-Yeung M*. Occupational asthma: natural history, evaluation and management U: *Occupational Medicine, Occupational Pulmonary Disease*. Philadelphia: Hanley and Belfus Inc. 1987:373–81.
6. *Pauwels R, Snashall PD*. *Practical Approach to Asthma*. Dorking: Adlard and Son Ltd, 1986:42–8.
7. *Pujo JL, Godard PH, Bousquet J, Michel FB*. Les mecanismes inflammatoires de l'asthme bronchique. *Rev Mal Resp* 1987;4:111–20.
8. *Gandera B*. Occupational asthma. Part I. *Med J Aust* 1970;2:332.
9. *Chan-Yeung M*. Occupational asthma. *Clin Rev Allergy* 1986;4:251–66.
10. *Pauwels R*. The clinical relevance of airway inflammation. *Eur Respir Dis* 1986;69:88–93.
11. *Tonnel AB, Lassalle P, Gosset Ph, Capron M*. Cellular elements of the inflammatory reaction. SEPCR 24th Annual Meeting, Lausanne 1989. Summary book: 56.
12. *Kay AB*. The cells causing airway inflammation. Inflammation: its clinical relevance in airway diseases. *Eur J Respir Dis* 1986;69:38–44.
13. *Barnes PJ*. Pharmacology of airway inflammation-mechanisms and therapy. SEPCR, 24th Annual Meeting, Lausanne 1989. Summary book: 126.
14. *Furan J*. Etiopatogeneza bronhijalne astme. U: *Savremeni pristup lečenju PBA – Stručno savjetovanje*, Strunjan 1988.
15. *Fabri ML*. Inflammation and bronchial hyperreactivity: lesson from occupational asthma. SEPCR, 24th Annual Meeting, Lausanne 1989. Summary book: 139.
16. *Morley J*. Pulmonary inflammation as a basis for selecting anti-asthma drugs. SEPCR, 24th Annual Meeting, Lausanne 1989. Summary book: 157.
17. *Laitinen L, Laitinen A*. Mucosal inflammation and bronchial hyperreactivity. *Eur Resp* 1988;1:488–90.
18. *Barnes PJ*. Mediator receptors in bronchial hyperreactivity. *Off. Conv. J. XII World Congress of Asthmatology*. Barcelona:1987.
19. *Chan-Yeung M, Lam S*. Occupational asthma. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:686–703.
20. *Ljaljević M*. Mehanizmi nastanka i klinički oblici PBA. U: *Savremeni pristup lečenju profesionalne bronhijalne astme*. Strunjan: 1988.
21. *Barnes PJ*. Neuropeptides in the lung: Localisation, function and pathophysiologic implications. *J All Clin Immunol* 1986;79:285–95.
22. *Tanurđić S, Ljaljević M*. Patofiziološki mehanizmi nastajanja hiperreaktivnosti disajnih puteva u bolesnika sa PBA. U: *VIII kongres alergologa i imunologa Jugoslavije*, Novi Sad: 1988.

23. *Hargreave FE, Ramsdale EH.* Asthma and the role of inflammation. *Eur J Respir Dis* 1986;69:16–22.
24. *Kaliner M, Peyton AE, Mathews PK.* Rhynitis and asthma. *JAMA–YU* 1989; Spec br: 27–50.
25. *Janežič-Vujančić A.* Imunološke i biohemijske osnove alergijske bronhijalne astme U: *Suvremeni pogledi na profilaksu bronhijalne astme. Stručno savjetovanje Otočec ob Krki: 1985.*
26. *World Health Organization.* Early Detection of Occupational Diseases, Geneve; Sandoz, 1986.
27. *Beritić T, Kovač S.* Suvremeni pogledi na profesionalnu astmu. U: *Suvremeni pogledi na profilaksu bronhijalne astme. Stručno savjetovanje Otočec ob Krki: 1985.*
28. *Stevense JP.* New concepts in asthma therapy. Basel: Sandoz Pharma AG. 1989.

Summary

THE ROLE OF INFLAMMATION IN THE PATHOGENESIS OF OCCUPATIONAL ASTHMA

Numerous recent studies point out a relationship between bronchial reactivity and the inflammation of the airways. The paper deals with the most frequent mechanisms of bronchoconstriction in occupational asthma combined with inflammatory process. The importance of inflammation in the Moira Chan-Yeung classification of occupational asthma is emphasized. According to this classification several types of occupational asthma are associated with the working environment. It is stressed that continuing prophylaxis of inflammation should protect the worker from irreversible airflow obstruction. This is of special interest to the population suffering from occupational asthma.

Department of Occupational Medicine, Health Centre Skopje, Skopje