

Връзката алергичен ринит – астма. Носът е тази част от белите дробове, която можем да докоснем с пръст

Д-р Мариана Мангажиева

ВМА, София

Непрестанно увеличаващото се разпространение на алергичните заболявания и мултиорганното им засягане дават с основание правото да се класифицират като третото по значимост хронично заболяване в световен мащаб. Главно място сред тях заемат алергичният ринит и астмата поради хронично-прогресивното, често едновременно протичане с негативно социално-икономическо отражение върху засегнатите пациенти. Астмата засяга приблизително 4–11% от населението на земята, докато алергичният ринит е с разпространение 10–30%.^{1, 2} Според няколко епидемиологични проучвания АР и астмата често засягат едновременно един и същ индивид, като астмата е с по-тежко протичане при наличие на алергичен ринит в сравнение със случаите без диагностициран алергичен ринит.³ Около 40% от страдащите от АР имат бронхиална астма, а 80% от пациентите с астма имат придружаващи симптоми на АР, достигащи до 95% при подробно събрана анамнеза и щателно физикално изследване.⁴

Загуба на връзката със земята

Многобройни проучвания показват, че високото разпространение на астмата и атопията се свързват с урбанизацията и западния начин на живот.^{5, 6} Изчезнало е или се е променило нещо, което е необходимо за нормалното развитие на имунната система, а именно експозицията на микроорганизми в почвата и растителността, както постулира „Хигиенната хипотеза“.

Преди глобалното нахлуване към градовете хората са живеели в тесен контакт със земята – директно или индиректно чрез храната,

водата и въздуха – и влиянието на микроорганизми от околната среда се е осъществявало чрез вдишване, поглъщане и контакт с кожата.⁷ Вдишването на биоаерозоли (съставени от микроби и техните компоненти, като и растителни продукти и животински фекален материал) се счита за основен път на експозиция, активиране на регулаторни имунни клетки и развитие на имунната система. Този естествен начин на въздействието на микробите, особено от почвата, е граматично ограничен вследствие на урбанизацията, характеризираща се с живот в среда, покрита с асфалт и бетон.

Климатичните промени и астмата

Друг фактор, който допринася за епидемичното нарастване на алергичните заболявания и астмата, са климатичните промени. Глобалното затопляне е неоспоримо, като вероятността причината да е външна е >95%.⁸ Най-значимият парников газ е въглеродният диоксид (CO₂), освобождаван при изгарянето на фосилни горива и в по-малка степен от практиките за използване на земята, следвани от азотния оксид и метана.

По-сериозният, свързан с климатичните промени проблем, който представляват заболяванията и в частност алергичният ринит и астмата, е очакван поради промените в разпространението, количеството и качеството на полените, както и промените в настъпването и продължителността (удължаването) на поленовия сезон. Астматичните и алергичните заболявания се влошават и вследствие на взаимодействието между по-големите количества полен и замърсяването на въздуха, гръмотевич-

ните бури и поройните гъжгове, по-тежкото озонново замърсяване на нивото на земята, свързано с високите температури, завишеното замърсяване на околната среда от естествени и антропологични източници и замърсяването на въздуха, свързано с неконтролируеми пожари. Всичко това засилва алергенния потенциал на определени растителни продукти,^{9, 10} като ги прави способни на по-лесно взаимодействие с клетките на имунната система, развитие на атопия и провокиране на клинично изяви алергичен ринит и астма.

Алергичният ринит може гълго време да предшества астмата, както и да протича едновременно с нея в резултат на различни преградолагащи моменти. Guerra и Leunaert⁴ в независими проучвания показват асоциация между алергичен ринит и новодиагностицирана астма при пациенти с наличие на атопия и липса на атопия, независимо от възраст, пол, тютюнопушене и фамилна обремененост с астма.

Атопичния марш

В подкрепа на взаимовръзката алергичен ринит – астма доказателства дава и концепцията за атопичния марш.

„Атопичен марш“ е термин, описващ прогресирането на атопични нарушения (наличие на положителни кожни проби и специфични IgE-антитела към инхалаторни битови и поленови алергени) от екзема при деца в ранна възраст до алергичен ринит и астма при по-големи деца и възрастни.¹¹

В клиничната практика тези състояния изглеждат взаимосвързани. Въпреки това тяхната точна връзка е предмет на дискусия и вероятно не е толкова елементарна като свеждането до „прогресиране“ на едно заболяване в друго. Рискът от развитието на всички 3 заболявания вероятно е многофракционен и включва генетични фактори и влияние на околната среда.

Системният преглед на литературата, изследваща връзката между атопията и екземата, открива, че до две-трети от лицата с екзема не са атопични,¹² което от своя страна показва, че е възможно IgE сенсibiliзирането да не е неразделна част от развитието на всички случаи на екзема. Атопичната форма на екзема се свързва с определен брой рискови фактори за детски атопични заболявания, в това число мъжки пол и развитие на хранителна алергия, алергичен ринит или астма до 5-годишна възраст.¹³

Проучването Tucson Children's Respiratory Study класифицира модела на хриповете при деца в 4 групи: 1) деца, които никога не са имали хрипове; 2) деца с хрипове, свързани с 1 или повече заболявания на голните дихателни пътища през първите 3 години от живота им, но без хрипове след 6-годишна възраст (ранни преходни хрипове); 3) деца без хрипове преди 3-годишна възраст, но с хрипове след 6-годишна възраст (късно проявили се хрипове); и 4) хрипове преди 3-годишна възраст, наблюдаващи се и след 6-годишна възраст (персистиращи хрипове).¹⁴

Доказано е, че наличието на IgE-медицирана сенсibiliзация при деца с хрипове на 3-годишна възраст е прогнозен фактор за наличието на персистиращи хрипове на 5-годишна възраст, което е показателно, че атопията при деца с ранни хрипове ги преградолага към късно развитие на астма.

В същото време специфичните респираторни вирусни инфекции в ранна детска възраст, особено при деца с атопично преградоположение, могат да повлияят върху развитието на астма на по-късен етап от детството. Това показва, че факторите на околната среда (в този случай респираторни вируси) оказват ефект върху прогресирането успоредно с атопичния марш и/или че атопичната преградоположеност се свързва с повече тежки респираторни вирусни инфекции. Тази концепция може да обясни и откритията в проучването German Multicenter Atopy Study, че екземата е по-тясно свързана с астмата, ако се асоциира също и с ранни хрипове и/или атопия.¹⁵

Разглеждайки временната връзка между ринит и астма, няколко изпитвания показват, че ринит в ранна и по-късна детска възраст се свързва с развитието на астма на по-късен етап от живота. В проучването Tasmanian Asthma Study детският алергичен ринит (проявил се до 7-годишна възраст) увеличава вероятността от възникване на астма и персистирането ѝ от детство до средна възраст. В обширното лонгитудинално проучване John A. Burgess и колеktiv,¹⁶ изследвайки документирания асоциация между алергичния ринит в детска възраст и астмата, проследяват темпоралното следствие на тази асоциация. От впечатляващите прегледи, събрани от 1968, 1974 и 2004 година на Tasmanian Asthma Study при съответно 8583, 7383 и 7312 участници, се установява, че алергичният ринит в детска възраст преди 7-годишна възраст се асоциира със значителен, 2 до 7 пъти повишен риск от развитие на астма в училищна, юношеска и зряла възраст.

Алергичният ринит в детска възраст води също до 3-кратно повишен риск от персистираща астма от детска до зряла възраст.

Ролята на вирусните инфекции за развитието на алергичен ринит и астма

От началото на 70-те години на ХХ век е известен фактът, че вирусните инфекции водят до повишен IgE – както специфичен, така и неспецифичен. Причините за това повишаване и ролята на IgE във вирусните заболявания не са известни. Въпреки това, асоциацията между повишения IgE при вирусни инфекции и сходството със симптомите на вирусни инфекции на горните дихателни пътища предполага възможна причинна връзка. В този случай, разбира се, аргументът за кокошката и яйцето също е приложим – атопичните пациенти по-податливи ли са на вирусни инфекции или е възможно вирусното заболяване да предизвика атопично такова?

Изследвайки ролята на вирусите в развитието на поствирусно атопично заболяване върху миши модел,¹⁷ е установено, че общото ниво на IgE остава повишено след изчезване на вируса. Това откритие предполага, че производството на IgE срещу антигени на околната среда вследствие на вирусна инфекция е възможно.

Тези интригуващи данни предполагат, че превенцията или ранното лечение на вирусните инфекции могат да предотвратят последващо развитие на астма или атопично заболяване.

Връзка алергичен ринит–астма: механизми

Механизмите на връзката между алергичния ринит и астмата са противоречиви.¹⁸ Макар че двете заболявания често съществуват едновременно, винаги може едното от тях да се появи за първи път. Долните и горните дихателни пътища формират анатомична цялост със структурни и функционални различия, като се налага концепцията за „единен дихателен път–една болест“. Едно приемливо обяснение на тази връзка е фактът, че двете заболявания са различно проявление на общия атопичен път. Съществуват обаче доказателства, че едновременното протичане на алергичен ринит и астма е в значителен процент и при пациенти без наличие на атопия. Предполагат се алтернативни, освен атопията, механизми за връзката между алергичен ринит и астма, един от които е аспирация на фарингеално съдържимо по време на дълбок сън. В горните и долните дихателни пътища се наблюдават производство на левкотриени и активирани

възпалителни клетки и наличието им в назалния секрет на пациенти с алергичен ринит. Инхалирането на тези агенти в долните дихателни пътища или тяхната системна абсорбция може да индуцира бронхиален възпалителен отговор, който се засилва в резултат на постоянната експозиция и може да доведе до развитието на астма. Предполагат се и други взаимодействия, като назобронхиален рефлекс и дишане през устата. Наличието на назобронхиален рефлекс се приема след наблюдения върху приложението на студен въздух върху назалната мукоза на здрави индивиди¹⁹ и хистамин и алергени²⁰ върху назалната мукоза на пациенти с алергичен ринит и астма, причиняващи бърз и нарастващ бронхоспазм. Дишането през устата при пациенти с алергичен ринит може да допринесе за нахлуване на алергени директно в бронхиалното дърво.²¹ Става ясно, че повече от един механизъм може да участва при пациентите с алергичен ринит/астма.

Бронхиална хиперреактивност и дихателни нарушения при алергичния ринит

Ограничаването на преминаващия през носа въздух и възпалението са тясно свързани с бронхиалната функция, засягайки главно стойностите на FEO_1 при пациенти с дихателна алергия.²² Астмата се характеризира с обратима обструкция на дихателните пътища, а форсираният експираторен обем за 1 секунда (FEV_1) се счита за златен стандарт в оценката на бронхиалната обструкция. Въпреки това участието на малките дихателни пътища в патогенезата на астмата е предмет на нарастващ интерес. Независимо че не съществува директен параметър, способен да оцени малките дихателни пътища, се смята, че върхов експираторен дебит при 25% и 75% от форсирания витален капацитет (FVC_{25-75}) е по-чувствителен към обструкции на малките дихателни пътища в сравнение с FEV_1 .²³ Съществуват доказателства, че FEV_1 и в частност FVC_{25-75} са увредени при пациенти с алергичен ринит, изпитващи само назални симптоми.²⁴ FVC_{25-75} е доказан надежден маркер за ранно бронхиално увреждане при алергичен ринит.

От друга страна, бронхиалната хиперреактивност (БХР) е основна характеристика на астмата. БХР може да се наблюдава при голям процент пациенти с ринит. В това отношение доминира хипотезата, че положителният бронхиален тест с метахолин може да се счита за прогностичен фактор за прогресия към астма на пациенти с ринит. БХР се наблюдава както при

пациенти с целогодишен алергичен ринит, така и при пациенти със сезонен алергичен ринит.²⁵ В допълнение, при пациенти, сенсibiliзирани към полени, се наблюдава сезонна променливост в БХР. Поради това алергичният ринит може да се счита за първа стъпка към прогресирането на дихателната алергия към астма.

Могат да се определят няколко рискови фактора,²⁷ отнасящи се до ангажирането на бронхите в тежестта на БХР. Сенсibiliзацията към гървета и акари, продължителността на алергичния ринит >5 години и стойностите на $FEO_1 \leq 86\%$ от прогнозните са свързани с прогнозирането на тежка БХР. Съществува твърдение, че разлика >20 между стойностите на FEO_1 и FVK_{25-75} е прогнозен фактор за БХР при пациенти с дихателна алергия.

Тези открития може да се считат за най-важните рискови фактори за вероятна тежка БХР при алергичен ринит.

От клинична гледна точка оценката на вида сенсibiliзация, продължителността на назалните симптоми и евентуалното извършване на спирометрия при всеки пациент с умерено-тежък персистиращ алергичен ринит е задължително. Според препоръките на документа ARIA²⁶ спирометрия трябва да се прави и в отсъствието на явни астматични симптоми при пациенти с умерено-тежък персистиращ алергичен ринит със сенсibiliзация към гървета и акари и дълга продължителност на заболяването с цел ранно диагностициране на възможна тежка БХР.

От друга страна диагностиката на алергичния ринит в ранното детство представлява диагностично предизвикателство, защото симптомите много често не могат да се различат от тези, провокирани от вирусна инфекция. В същото време детската астма не е еднородно заболяване, а по-скоро синдром, характеризиращ се с няколко различни обструктивни фенотипа. Например Rochat и сътрудници²⁸ намират, че първата изява на алергичен ринит се наблюдава при деца в предучилищна възраст, при които той е предиктор на последващо начало на бронхообструкция, като в същото време признават, че ненамирането на връзка между ринита в кърмаческа възраст и ранното детство и последващи епизоди на бронхообструкции може да се дължат на погрешно поставена диагноза.

Именно при децата в предучилищна възраст с алергичен ринит е от изключителна важност ранната оценка на алергичната сенсibiliзация, за да се отдиференцират навреме децата с по-висок риск от развитие на бронхообструкция.

Контролът: цел на лечението на астмата

Целта на лечението на астмата образно може да бъде формулирана като контрол на симптомите на астмата и на дихателната функция с превенция или минимизиране на симптомите и екзацербациите и нормализиране и оптимизиране на дихателната функция. Тези цели са постижими при 80% от астматиците, когато те се лекуват правилно, когато се търси активно и се лекува правилно и навреме придружаващият алергичен ринит.

Настоящото разбиране за общата патофизиология, здравния ефект и социално-икономическата цена на алергичния ринит и астмата са залегнали в ръководствата на ARIA (Алергичния ринит и неговото влияние върху астмата) и GINA (Глобална стратегия за диагноза и контрол на астма), които препоръчват терапевтичен подход, комбиниращ лечение както на долните, така и на горните дихателни пътища: ринитът трябва да бъде смятан за рисков фактор за развитието на астмата; при пациентите с алергичен ринит трябва да се търсят признаци на астма; при пациентите с астма активно да се търси наличието на алергичен ринит.

Навременната диагностика и лечение на алергичния ринит биха довели до по-добър контрол на астмата специално в детска възраст, а защо не и на астмата при възрастни, както и до ограничаване на нейната прогресия.

Книзопис:

1. Von Mutius E. The rising trends in asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:45-49.
2. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N; ARIA Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:S147-S334.
3. Dixon AE, Kaminsky DA, Holbrook JT, Wise RA, Shade DM, Irvin CG. Allergic rhinitis and sinusitis in asthma: differential effects on symptoms and pulmonary function. *Chest* 2006; 130:429-35.
4. Greisner WA, 3rd, Settupane RJ, Settupane GA. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc* 1998, 19:185-188.
5. von Mutius E. The environmental predictors of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:9-19.
6. von Hertzen L, Haahtela T. Asthma nad atopy – the price of affluence? *Allergy* 2004; 59:124-37.
7. Hauswirth DW, Sundry JS. Bioaerosols and innate immune response in airway diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:361-6.
8. Hegerl GC, Zwiers FW, B raconnot P, Gillett NP et al. 2007: Understanding and attributing climate change. In: Solomon S, Qin D, Manning M, Chen et al, editors. Climate change 2007: the physical science basis. Contribution of the Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. Cambridge, United Kingdom, and New York: Cambridge University Press.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.