

Ocena występowania atopii oraz stężenia sICAM-1 i TNF- α w surowicy chorych na astmę w podeszłym wieku

Prevalence of atopy and serum concentrations of ICAM-1 and TNF- α in elder patients with asthma

Małgorzata Górską-Ciebiada¹, Marcin Barylski², Maciej Ciebiada³

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³ Klinika Pneumonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Wstęp. Astma u chorych w podeszłym wieku charakteryzuje się zwykle cięższym przebiegiem i gorszą odpowiedzią na leczenie. Przeciwciała klasy E (IgE), cząsteczki adhezji międzykomórkowej (ICAM-1) i czynnik martwicy nowotworów (TNF- α) odgrywają istotną rolę w indukcji i podtrzymywaniu zapalenia alergicznego. Ich stężenia w surowicy mogą ulegać zmianie w czasie starzenia się, przez co mogą dodatkowo modulować przebieg choroby u osób starszych. **Cel.** Celem badania była ocena stężenia ICAM-1 (sICAM-1), TNF- α i IgE w surowicy krwi chorych na astmę w różnych grupach wiekowych z uwzględnieniem ciężkości choroby i podłoża atopowego. **Materiał i metody.** Do badania włączono 108 chorych na astmę (67 w wieku 18-40 lat, 41 w wieku 65-80 lat) i 24 zdrowe osoby w wieku 65-80 lat jako grupa kontrolna. Po zebraniu szczegółowego wywiadu i przeprowadzeniu badania przedmiotowego u wszystkich uczestników badania wykonano punktowe testy skórne, spirometrię oraz pobrano próbkę krwi w celu oznaczenia stężenia IgE, sICAM-1 i TNF- α . **Wyniki.** Astma ciężka występowała częściej u osób w podeszłym wieku (34.1 % vs 23.9%, $p < 0.01$). Całkowite stężenie IgE (cIgE) w surowicy było istotnie wyższe u chorych atopowych, w tym w grupie osób młodszych w porównaniu do osób w podeszłym wieku. Stężenie sICAM-1 u starszych chorych było takie samo jak w grupie chorych młodszych, wzrastało wraz z ciężkością choroby, lecz nie zależało od współistnienia atopii. Stężenie TNF- α w surowicy krwi chorych na astmę w podeszłym wieku było istotnie wyższe niż u chorych młodszych i nie zależało od współistnienia atopii. **Wnioski.** Przebieg astmy u chorych w podeszłym wieku może zależeć dodatkowo od odmiennego profilu zapalnego w drogach oddechowych i tkankach obwodowych wyrażonego zmniejszoną produkcją przeciwciał IgE, utrzymującą się wysoką ekspresją ICAM-1 i zwiększoną produkcją nieswoistych mediatorów zapalnych jak TNF- α . Pomimo różnic w stężeniu cIgE, dalszy przebieg zapalenia alergicznego nie zależy od współistnienia atopii. *Geriatrics 2012; 6: 224-231.*

Słowa kluczowe: podeszły wiek, astma, atopia, sICAM-1, TNF- α

Abstract

Background. Asthma in the elderly patients is usually characterized by severe course and poor response to treatment. Both antibodies class E (IgE), intercellular adhesion molecules (ICAM-1) and tumor necrosis factor (TNF- α) plays an important role in the induction and the maintenance of allergic inflammation. The serum concentrations of these mediators may change during aging, which may further modulate the course of the disease in older patients. **Objective.** The aim of this study was to assess the levels of ICAM-1 (ICAM-1), TNF- α and IgE in serum of patients with asthma in relation to patients' age, disease severity and atopic background. **Material and methods.** The study included 108 patients with asthma (67 at the age between 18-40 years, 41 aged 65-80 years) and 24 healthy people aged 65 - 80 years as a control group. After medical history physical examination all study participants underwent skin prick tests, spirometry and blood sampling for determination of the concentration of IgE, sICAM-1 and TNF- α . **Results.** Severe asthma was more common in the elderly (34.1% vs 23.9%, $p < 0.01$). Total serum IgE (total IgE)

levels were significantly higher in atopic patients, including a group of younger people compared to older people. The concentration of sICAM-1 in elderly patients is the same as in younger patients, increased with the severity of disease, but did not depend on the coexistence of atopy. The concentration of TNF- α in the serum of patients with asthma in the elderly was significantly higher than in younger patients and did not depend on the coexistence of atopy. **Conclusions.** The course of asthma in elderly patients may also depend on the different profile of inflammation in the airways and peripheral tissues expressed by a decreased production of IgE antibodies, persistent high expression of ICAM-1 and increased production of non-specific inflammatory mediators such as TNF- α . Despite the differences in the concentration of total IgE, allergic the later course of inflammation does not depend on the coexistence of atopy. *Geriatrics 2012; 6: 224-231.*

Keywords: elderly, asthma, atopy, sICAM-1, TNF- α

Wstęp

U osób starszych zasady rozpoznawania astmy, objawy kliniczne choroby i zasady leczenia są takie same, jak w przypadku osób młodszych [1]. U chorych w tym przedziale wiekowym obserwuje się napadową duszność, świsty, kaszel i uczucie ucisku w klatce piersiowej. Choroba może istotnie ograniczać codzienną aktywność chorego, może być przyczyną nocnych przebudzeń i upośledzać jakość życia [1-3]. Także tu obserwuje się objawy nadreaktywności dróg oddechowych i obturację oskrzeli w badaniu spirometrycznym, która ustępuje samoistnie lub pod wpływem leków bronchodylatacyjnych. Jednak, pomimo wielu podobieństw, obraz astmy u osób w podeszłym wieku znacząco różni się od tego obserwowanego w młodości. Naturalne procesy starzenia układu oddechowego i immunologicznego zmieniają strukturę, wrażliwość i integralność płuc i oskrzeli, modulują zapalenie alergiczne i zmieniają przebieg astmy [2-4]. Dodatkowo długi czas trwania choroby i przewlekła ekspozycja na alergeny środowiskowe i zanieczyszczenia powietrza jak również choroby współistniejące i często politerapia łącznie przyczyniają się do cięższego przebiegu astmy i gorszej odpowiedzi na zastosowane leczenie [3,4].

Jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za cięższy przebieg astmy u osób starszych jest zmiana ilości i funkcji komórek zapalnych w drogach oddechowych (neutrofile, eozynofile i komórki tłuszczne) [1,4]. Przekierowanie zapalenia alergicznego z eozynofilowego na bardziej neutrofilowe a także zmiana profilu cytokin wytwarzanych w zapalnie zmienionych tkankach prowadzi do częstszej utraty kontroli objawów i cięższego przebiegu choroby. Jednym z kluczowych elementów uczestniczących w migracji komórek

zapalnych do tkanek jest należąca do nadrodziny immunoglobulin cząsteczka adhezji międzykomórkowej (ICAM-1, intercellular adhesion molecule 1). Znajduje się ona na komórkach nabłonka błony śluzowej nosa, oskrzeli oraz na komórkach śródbłonna naczyń i uczestniczy w przemieszczaniu się eozynofili, neutrofilów i limfocytów T do dróg oddechowych [5]. Jej ekspresja może ulegać zwiększeniu w wyniku oddziaływania wielu czynników, w tym głównie cytokiny TNF- α (tumor necrosis factor, czynnik martwicy nowotworów) [1]. TNF- α jest nieswoistym mediatorem prozapalnym, który poza indukcją ekspresji cząstek adhezyjnych wykazuje silne działanie chemotaktyczne w stosunku do neutrofilów, monocytów i eozynofili i indukuje uwalnianie cytokin prozapalnych z limfocytów Th₂ i makrofagów [6-8].

Synteza i uwalnianie ICAM-1 i TNF- α stymulowane są między innymi przez immunoglobuliny klasy E (IgE) będące kluczowym elementem atopowej (zależnej od IgE) reakcji alergicznej [9,10].

Celem przedstawionego badania była ocena częstości astmy ciężkiej w populacji osób starszych chorych na astmę, oszacowanie stężenia ICAM-1 i TNF- α w surowicy krwi tych chorych i określenie różnic w profilu badanych cytokin pomiędzy osobami starszymi i młodymi chorymi na astmę. Dodatkowo celem pracy było określenie częstości atopii u chorych w podeszłym wieku oraz próba odpowiedzi na pytanie, czy ciężkość choroby oraz podłoże atopowe mają wpływ na wartości ocenianych parametrów.

Materiał i metody

Badanie miało charakter otwartej, prospektywnej próby przeprowadzonej w jednym ośrodku. Populacja

badania składała się ze zdrowych ochotników w wieku 65-80 lat i chorych na astmę (w wieku 18-40 lat i 65-80 lat) rekrutowanych w przyklinicznej poradni. W celu wyraźnego rozróżnienia grup pacjentów pod względem wieku do badania nie włączano chorych mających 40-65 lat. Rozpoznanie astmy ustalono na podstawie wywiadu i dodatniego wyniku spirometrycznej próby prowokacyjnej z metacholiną lub dodatniego wyniku próby odwracalności obturacji, które były wcześniej wykonywane w ramach diagnostyki ambulatoryjnej zgodnie z kryteriami „Światowej strategii rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy” - GINA (Global Initiative for Asthma, NHLBI/WHO) [1]. Astmę sklasyfikowano jako łagodną, umiarkowanie ciężką i ciężką na podstawie kryteriów GINA [1]. Występowanie atopii ustalano na podstawie dodatniego wyniku punktowych testów skórnych i oceny całkowitego stężenia przeciwciał IgE. Do podstawowych kryteriów wykluczających udział w badaniu należały: ciąża i okres laktacji, palenie tytoniu, przewlekłe stany zapalne (w tym przewlekłe zapalenie zatok), poważne choroby towarzyszące (choroby nowotworowe, ciężka niewydolność serca, gruźlica, choroby autoimmunologiczne), immunoterapia.

W czasie pierwszej wizyty, po uzyskaniu świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu zbierano szczegółowy wywiad chorobowy i przeprowadzano badanie przedmiotowe. Chorych wstępnie kwalifikowano do badania po uwzględnieniu kryteriów włączania i wyłączenia z badania. W czasie wizyty wykonywano punktowe testy skórne i spirometrię. Chorym wydawano dzienniczek obserwacji, w którym przez kolejne 4 tygodnie notowali nasilenie objawów (duszność, świsty, uczucie ucisku w klatce piersiowej, kaszel), objawy nocne, ograniczenie codziennej aktywności i aktualne leczenie w tym zużycie leków ratunkowych. W czasie drugiej wizyty zbierano wywiad dotyczący ostatnich 4 tygodni, oceniano dzienniczki obserwacji i po potwierdzeniu stabilnego przebiegu choroby w tym okresie od każdego chorego pobierano próbkę krwi w celu oznaczenia stężenia sICAM-1, IgE i TNF- α .

Analizę wyników przeprowadzano w grupach chorych młodszych (w wieku 18-40 lat), starszych (65-80 lat) i pomiędzy grupami, dodatkowo z uwzględnieniem ciężkości choroby (astma łagodna, umiarkowanie ciężka i ciężka) i obecności atopii (astma atopowa i nieatopowa). Wyniki uzyskane w grupie chorych na astmę w podeszłym wieku porównano

także z wynikami uzyskanymi u zdrowych ochotników w wieku 65-80 lat.

Na badanie wyraziła zgodę Komisja Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

▪ Parametry oceniane w badaniu

➤ *Nasilenie objawów astmy*

W czasie 4 tygodni obserwacji chorzy codziennie określali w dzienniczkach nasilenie: duszności, świstów, kaszlu, uczucia ucisku w klatce piersiowej, codzienną aktywność i objawy nocne na podstawie czterostopniowej skali (0 – brak objawu, 1 – objawy łagodne lub sporadyczne, 2 – objawy średnio nasilone lub częste, 3 – objawy silne lub stale występujące).

➤ *Badanie spirometryczne*

Spirometrię wykonywano zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej (American Thoracic Society, ATS) przy użyciu spirometru Lung Test 1000 (Mes Dymek, Dąbrowski SA, Kraków, Polska). W badaniu oceniano natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (FEV1), natężoną pojemność życiową (FVC) wyrażone w wartościach bezwzględnych i % wartości należnej i wartość wskaźnika FEV1/FVC wyrażoną w %.

➤ *Testy skórne*

Testy skórne wykonano u wszystkich uczestników badania metodą nakłuc naskórka („prick”) z użyciem komercyjnych zestawów alergenów (Allergopharma, Joachim Ganzer KG, Niemcy). Wynik testu uznawany był za dodatni, gdy średnia średnica bąbla była większa niż 3 mm.

➤ *Oznaczenie całkowitego stężenia IgE (cIgE) w surowicy*

Ilościowej oceny stężenia całkowitego IgE w surowicy krwi wykonywano metodą immunoenzymatyczną ELISA zgodnie z zaleceniami producenta (IgE ELISA kit, Allergopharma, Warszawa, Polska). Czułość testu wynosiła 1 IU/ml. Za wysokie stężenie cIgE uznawano wartość powyżej 100 IU/ml.

➤ *Oznaczenie stężenia cząsteczki adhezji międzykomórkowej-1 (sICAM-1) w surowicy*

Ilościowe oznaczenie stężenia sICAM-1 w surowicy wykonano metodą immunoenzymatyczną ELISA zgodnie z zaleceniami producenta (R&D System, Warszawa, Polska). Czułość testu wynosiła 0,35 ng/ml

➤ **Oznaczenie stężenia TNF- α w surowicy**

Stężenie TNF- α w surowicy krwi oceniano metodą immunoenzymatyczną ELISA zgodnie z zaleceniami producenta (R&D System, Warszawa, Polska). Czulość testu wynosiła 4,4 pg/ml.

➤ **Analiza statystyczna**

Wyniki przedstawiano jako wartości średnie \pm standardowy błąd średniej (SEM, standard error of mean). Rozkład badanych zmiennych oceniano testem W. Shapiro-Wilka. Parametry uzyskane w poszczególnych grupach chorych i grupie kontrolnej porównywano za pomocą testu t-Studenta i testu nieparametrycznego U Manna-Hitney'a. Obliczeń statystycznych dokonano za pomocą programu Statistica 5.1 PL (StatSoft, Kraków, Polska) przyjmując za istotne $p < 0.05$.

Wyniki

W badaniu wzięło udział łącznie 108 chorych na astmę (67 kobiet i 41 mężczyzn), w tym 67 chorych w wieku 18-40 lat (średnia 30.8 ± 8.2), 41 chorych w wieku 65-80 lat (średnia 72.4 ± 1.8) i 24 osoby

zdrowe (15 kobiet i 9 mężczyzn) w wieku 65-80 lat (średnia $72,3 \pm 1,5$). U chorych w podeszłym wieku czas trwania choroby był istotnie dłuższy niż u osób młodszych, rzadziej występowała astma atopowa (54% vs 67% u osób młodszych), ale częściej astma miała ciężki przebieg (34.1% vs 23.9% u osób młodszych, $p < 0.01$). U chorych w podeszłym wieku rzadziej współwystępował alergiczny nieżyt nosa ($p < 0.001$, tabela 1).

W zależności od wieku chorych, ciężkości choroby i współwystępowania atopii uczestników badania podzielono na następujące grupy:

1. Grupa 1 – chorzy na astmę atopową umiarkowaną/lekką w wieku 18-40 lat ($n = 33$).
2. Grupa 2 – chorzy na astmę nieatopową umiarkowaną/lekką w wieku 18-40 lat ($n = 18$).
3. Grupa 3 – chorzy na astmę atopową ciężką w wieku 18-40 lat ($n = 12$).
4. Grupa 4 – chorzy na astmę nieatopową ciężką w wieku 18-40 lat ($n = 4$).
5. Grupa 5 – chorzy na astmę atopową umiarkowaną/lekką w wieku 65-80 lat ($n = 14$).

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów

Table 1. Patients' characteristics

	Chorzy na astmę atopową w wieku 18-40 lat	Chorzy na astmę nieatopową w wieku 18-40 lat	Chorzy na astmę atopową w wieku 65-80 lat	Chorzy na astmę nieatopową w wieku 65-80 lat	Osoby zdrowe w wieku 65-80 lat
N	45	22	22	19	24
Wiek (w latach)	$31,6 \pm 1,4$	$28,31 \pm 1,9$	$73,3 \pm 1,9$	$71,2 \pm 1,7$	$72,3 \pm 1,5$
Płeć (K/M)	28/17	13/9	14/8	12/7	15/9
Dodatni wywiad rodzinny w kierunku astmy/alergii (n)	17	7	12	9	4
Współistnienie alergicznego nieżyty nosa	37 (82%)*	0	6 (27%)	0	0
Atopowe zapalenie skóry w wywiadzie	2 (4,4%)	0	1 (4,54%)	0	0
Alergia pokarmowa w wywiadzie	12 (27%)	0	3 (13,6%)	0	0
Czas trwania astmy (w latach)	$14,2 \pm 1,5$	$13,2 \pm 0,7$	$28,87 \pm 2,6$	$24,18 \pm 2,9$	0
FEV1 (% wn)	$83,1 \pm 1,5$	$78,2 \pm 1,8$	$72,7 \pm 2,1$	$71,5 \pm 1,2$	0
Nasilenie objawów astmy	$3,93 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,6$	$4,84 \pm 0,3$	$4,73 \pm 0,5$	0

* $p < 0,001$

Dane przedstawione jako średnie \pm SEM; n - liczba pacjentów

Values are presented as mean \pm SEM; n - number of subjects

6. Grupa 6 – chorzy na astmę nieatopową umiarkowaną/lekką w wieku 65-80 lat (n = 13).
7. Grupa 7 - chorzy na astmę atopową ciężką w wieku 65-80 lat (n = 8).
8. Grupa 8 – chorzy na astmę nieatopową ciężką w wieku 65-80 lat (n = 6).
9. Grupa 9 – grupa kontrolna (n = 24).

➤ Wyniki punktowych testów skórnych

Wśród chorych na astmę atopową w młodszym wieku dominowało uczulenie na alergeny sezonowe natomiast u chorych w wieku podeszłym przeważało uczulenie na alergeny całoroczne.

W grupie młodszych chorych na astmę atopową na alergeny *D. pteronyssinus* uczulonych było 21 osób (44%), na alergeny *D. farinae* 17 osób (38%), na alergeny kota 15 osób (33%), na alergeny psa 11 osób (24%), na pyłki traw 26 osób (58%), na pyłki drzew 17 osób (38%), na chwasty 11 osób (24%), na pierze 9 osób (20%), na alergeny grzybów *Aspergillus* i *Alternaria* 7 osób (16%). Uczulenie na co najmniej jeden alergen w tej grupie wiekowej wykazywało 35 osób (78% spośród młodszych chorych na astmę atopową, 52% spośród wszystkich młodszych chorych na astmę).

U chorych na astmę atopową w podeszłym wieku na alergeny *D. pteronyssinus* uczulonych było 15 osób (68%), na alergeny *D. farinae* 12 osób (55%), na alergeny kota 10 osób (45%), na alergeny psa 7 osób (32%), na pyłki traw 10 osób (45%), na pyłki drzew 7 osób (32%), na chwasty 5 osób (23%), na pierze 3 osoby (14%), na alergeny grzybów *Aspergillus* i *Alternaria* 5 osób (23%). Uczulenie na co najmniej jeden alergen w tej grupie wiekowej wykazywało 12 osób (54% spośród starszych chorych na astmę atopową, 34% spośród wszystkich starszych chorych na astmę).

➤ Stężenie IgE w surowicy

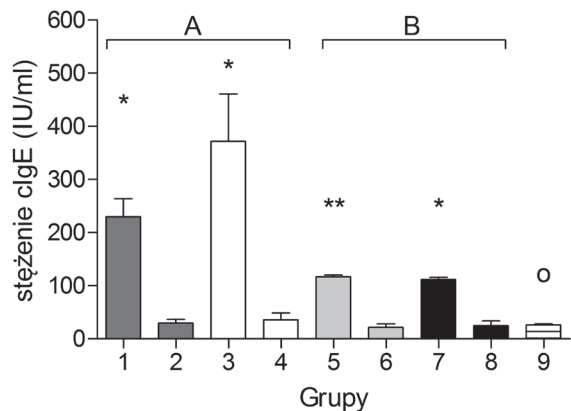
Całkowite stężenie IgE w surowicy było istotnie wyższe w przypadku współwystępowania atopii zarówno u osób młodszych jak i w podeszłym wieku, jednak stężenie cIgE było niższe u chorych atopowych powyżej 65 roku życia w porównaniu z osobami młodszymi (wykres 1). Zależność tę obserwowano zarówno u chorych na astmę łagodną/umiarkowaną jak i ciężką (grupa 1 – 229.5 ± 34.5 IU/ml vs grupa 5 – 117.0 ± 3.49 IU/ml, $p < 0.01$; grupa 3 – 372.0 ± 88.7 IU/ml vs grupa 7 – 111.8 ± 4.12 IU/ml, $p < 0.01$, wykres 1).

Stężenia cIgE u chorych nieatopowych nie różniły się istotnie między grupami i wynosiły odpowiednio: grupa 2 – 29.7 ± 6.9 IU/ml; grupa 4 – 35.8 ± 13.04 IU/ml; grupa 6 – 21.95 ± 6.31 IU/ml; grupa 8 – 24.96 ± 8.66 IU/ml (wykres 1).

Stężenie cIgE w grupie kontrolnej (grupa 9 – $26,04 \pm 2,24$ IU/ml) było istotnie niższe od stężeń obserwowanych u chorych na astmę atopową ($p < 0.0001$) i nie różniło się od stężeń obserwowanych w grupach chorych nieatopowych (wykres 1).

Wykres 1. Stężenie cIgE w surowicy krwi chorych na astmę i osób zdrowych
Wyniki przedstawione jako średnie \pm SEM;
A - chorzy na astmę w wieku 18-45 lat,
B – chorzy na astmę w wieku 65-80 lat

Graph 1. Serum concentrations of total IgE in patients with asthma and healthy control
Values are presented as mean \pm SEM;
A – patients with asthma between 18-40 years of age, B – patients with asthma between 65-80 years of age



* $p < 0.01$ 1 vs 2, 1 vs 5, 3 vs 4, 3 vs 7, 7 vs 8, ** $p < 0.001$ 5 vs 6, o $p < 0.0001$ 9 vs grupy 1, 3, 5 i 7

* $p < 0.01$ 1 vs 2, 1 vs 5, 3 vs 4, 3 vs 7, 7 vs 8, ** $p < 0.001$ 5 vs 6, o $p < 0.0001$ 9 vs groups 1, 3, 5 and 7

➤ Stężenie sICAM-1 w surowicy

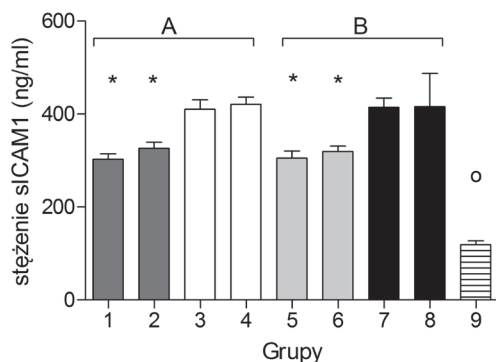
Stężenia sICAM-1 w surowicy było najniższe w grupie kontrolnej (grupa 9 – 118.8 ± 8.3 ng/ml) (wykres 2). W grupie chorych na astmę nie stwierdzono różnic w stężeniu sICAM-1 między osobami atopowymi i nieatopowymi zarówno u osób młodszych jak i w podeszłym wieku. Stężenia sICAM-1 były naj-

wyższe w grupie astmy ciężkiej i istotnie niższe w grupie astmy łagodnej/umiarkowanej (wykres 2).

Stężenia sICAM-1 wynosiły odpowiednio: grupa 1 – 302.7 ± 11.3 ng/ml, grupa 2 – 326.4 ± 12.7 ng/ml, grupa 3 – 410.2 ± 20.6 ng/ml, grupa 4 – 420.6 ± 15.8 ng/ml, grupa 5 – 305.3 ± 15.1 ng/ml, grupa 6 – 319.2 ± 12.1 ng/ml, grupa 7 – 414.4 ± 19.8 ng/ml, grupa 8 – 415.9 ± 71.2 ng/ml (wykres 2).

Wykres 2. Stężenie sICAM-1 w surowicy krwi chorych na astmę i osób zdrowych
Wyniki przedstawione jako średnie \pm SEM;
A - chorzy na astmę w wieku 18-45 lat,
B - chorzy na astmę w wieku 65-80 lat

Graph 2. Serum concentrations of sICAM-1 in patients with asthma and healthy control
Values are presented as mean \pm SEM;
A - patients with asthma between 18-40 years of age, B - patients with asthma between 65-80 years of age



* $p < 0.001$ 1 vs 3, 2 vs 4, 5 vs 7, 6 vs 8, $o p < 0.0001$ 9 vs grupy 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8

* $p < 0.001$ 1 vs 3, 2 vs 4, 5 vs 7, 6 vs 8, $o p < 0.0001$ 9 vs groups: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8

➤ Stężenie TNF- α w surowicy

Stężenia TNF- α były istotnie wyższe u chorych na astmę w porównaniu z osobami zdrowymi (2.51 ± 0.2 pg/ml, $p < 0.0001$). Były istotnie wyższe u chorych na astmę w podeszłym wieku w porównaniu z osobami młodszymi i nie zależały od współistnienia atopii (wykres 3). Różnice te obserwowano zarówno u chorych na astmę łagodną/umiarkowaną jak i ciężką.

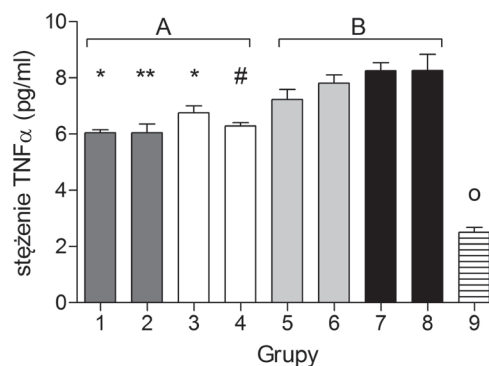
Stężenia TNF- α wynosiły odpowiednio: grupa 1 – 6.05 ± 0.1 pg/ml, grupa 2 – 6.04 ± 0.3 pg/ml, 3 – 6.76 ± 0.2 pg/ml, grupa 4 – 6.29 ± 0.1 pg/ml, grupa 5 – $7.23 \pm$

0.4 pg/ml; grupa 6 – 7.81 ± 0.3 pg/ml, grupa 7 – 8.25 ± 0.3 pg/ml, grupa 8 – 8.26 ± 0.6 pg/ml (wykres 3).

Wykres 3. Stężenie TNF- α w surowicy krwi chorych na astmę i osób zdrowych

Wyniki przedstawione jako średnie \pm SEM;
A - chorzy na astmę w wieku 18-45 lat,
B - chorzy na astmę w wieku 65-80 lat

Graph 3. Serum concentrations of TNF- α in patients with asthma and healthy control
Values are presented as mean \pm SEM;
A - patients with asthma between 18-40 years of age, B - patients with asthma between 65-80 years of age



* $p < 0.001$ 1 vs 5, 3 vs 7, ** $p < 0.01$ 2 vs 6, # $p < 0.05$ 4 vs 8, $o p < 0.0001$ 9 vs grupy 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 i 8

* $p < 0.001$ 1 vs 5, 3 vs 7, ** $p < 0.01$ 2 vs 6, # $p < 0.05$ 4 vs 8, $o p < 0.0001$ 9 vs groups 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8

Dyskusja

U starszych chorych na astmę, uczestniczących w naszym badaniu, czas trwania choroby był istotnie dłuższy, częściej występowała astma ciężka i rzadziej współwystępowało tło atopowe niż u osób młodych. Wśród atopowych chorych na astmę w podeszłym wieku dominowało uczulenie na alergenów całoroczne.

Oceniane w badaniu stężenie cząstki sICAM-1 wzrastało w surowicy krwi wraz z ciężkością choroby, nie zależało od współistnienia atopii i było takie samo jak w odpowiednich pod względem ciężkości choroby grupach młodszymi uczestnikami. Stężenie TNF- α było największe u chorych w podeszłym wieku, nieznacznie wzrastało wraz z ciężkością choroby i nie zależało od tła atopowego.

Odmienność przebiegu astmy u osób starszych jest wypadkową oddziaływania aktywnego zapalenia alergicznego w przebiegu choroby, fizjologicznych zmian wynikających ze starzenia się i chorób współistniejących. Atopia, występująca nawet u 80 % dzieci chorych na astmę, w wieku podeszłym występuje rzadziej [11], a jej wpływ na przebieg choroby jest niejednoznaczny. W dużych kohortowych badaniach (Tuscon Epidemiological Study i National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2005-2006) wykazano, że stężenie cIgE w surowicy krwi jest najwyższe około 20 roku życia a później zmniejsza się osiągając najniższe wartości u osób po 70 roku życia [12,13]. Zmniejszone stężenia cIgE w surowicy starszych atopowych astmatyków, obserwowane także w naszym badaniu, odzwierciedlają upośledzenie odpowiedzi humoralnej i współwystępują z mniejszą częstością dodatnich wyników testów skórnych z alergenami środowiskowymi. Podobnie do wyników przedstawionych przez Barbee [13] i Bussse [14], gdzie częstość występowania przynajmniej 1 dodatniego testu skórniego wahała się od 30 % u osób w wieku 12-24 lata [13] do 73% u osób w wieku 18-35 lat [14] i od 8 % u osób w wieku 65-74 lata do 41 % [14] u osób w wieku powyżej 60 lat, w naszym badaniu częstość dodatnich testów skórnych wahała się od 78% u osób młodych do 54 % u osób w wieku podeszłym. Podobnie jak w badaniach wcześniej przeprowadzonych [14,15] u starszych chorych na astmę atopową dominowało uczulenie na alergeny całoroczne.

Nie wiadomo dokładnie, w jaki sposób atopia oddziałuje na przebieg astmy u osób starszych. Wyniki naszego badania sugerują, że pomimo odmiennego tła choroby (atopowe/nieatopowe), sam przebieg zapalenia nie zależy od genetycznie uwarunkowanej nadprodukcji przeciwciał IgE. Nie zaobserwowano różnic w stężeniu sICAM-1 i TNF- α pomiędzy atopowymi i nieatopowymi chorymi na astmę łagodną/umiarkowaną i ciężką w poszczególnych grupach wiekowych (wykresy: 2 i 3). Jak wykazano wcześniej w badaniach chorych na astmę w wieku 18-55 [16] i 18-65 lat [17] także tu nie wydaje się, aby status atopowy modyfikował przebieg zapalenia u chorych na astmę w wieku powyżej 65 roku życia [18].

Odmienny przebieg astmy u osób starszych może także wynikać ze zmienionej reaktywności układu immunologicznego. Zmniejszenie aktywności limfocytów B i produkcji przeciwciał, zmiana liczby i proporcji limfocytów T, osłabienie odpo-

wiedzi Th2 zależnej i zmiana profilu wydzielanych cytokin i cząstek adhezyjnych [18,19] przyczyniają się do mniejszego napływu eozynofiliów do dróg oddechowych i zmniejszając reaktywność granulocytów kwaso- i zasadochłonnych [18,19]. Dodatkowo, wysoka ekspresja cząstek adhezyjnych jak ICAM-1, i zwiększona synteza nieswoistych, prozapalnych cytokin, takich jak IL-1, IL-6 [20] i TNF- α wykazana w naszym badaniu obok zmienionej w wyniku starzenia się i chorób współistniejących produkcji chemokin (np. IL-5/IL-8) [21] może nasilać ogólnoustrojową, nieswoistą odpowiedź zapalną i dodatkowo modulować przebieg zapalenia w drogach oddechowych z eozynofilowego w kierunku bardziej neutrofilowym. Taki stan sprzyja powstawaniu większych uszkodzeń w obrębie układu oddechowego (zaburzenie równowagi proteazy/antyproteazy), gorszej odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, zmniejszonej odpowiedzi dróg oddechowych na leki bronchodylatoryjne [22] i nasilenia nadreaktywności oskrzeli [23]. Wszystkie te elementy przyczyniają się do cięższego przebiegu choroby u osób w podeszłym wieku.

Wnioski

Fizjologiczne zmiany układu oddechowego, będące następstwem starzenia się, choroby współistniejące, zmieniona odpowiedź immunologiczna, której wykładnikiem jest zmiana proporcji limfocytów efektorowych i limfocytów pamięci, upośledzona odpowiedź humoralna, odmienny profil cytokinowy i nasilenie nieswoistego zapalenia przyczyniają się do cięższego przebiegu astmy i często gorszej odpowiedzi na zastosowane leczenie u chorych w podeszłym wieku.

Adres do korespondencji:

✉ Małgorzata Górską-Ciebiada
Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
UM w Łodzi
ul. Kopcińskiego 22; 90-153 Łódź
☎ (+48 42) 677 66 63
✉ MaGoCa@poczta.onet.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Badanie wykonano z funduszy pracy własnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Piśmiennictwo

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2010:1-105. Available from: <http://www.ginasthma.org/>. data accessed 13. Feb 2011.
2. Burr M, Charles T, Roy K, et al. Asthma in the elderly: an epidemiological survey. *Br Med J* 1979;1:1041-4.
3. Connolly MJ. Age-related changes in the respiratory system. *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology*. Churchill Livingstone 2003:489-93.
4. Busse PJ, Mathur SK Age-related Changes in Immune Function: Impact on Airway Inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:690-701.
5. Stanciu LA, Djukanovic R. The role of ICAM-1 on T-cells in the pathogenesis of asthma. *Eur Respir J* 1998;11:949-57.
6. Iwasaki M, Saito K, Takemura M, Sekikawa K, Fujii H, Yamada Y, et al. TNF- α contributes to the development of allergic rhinitis in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:134-40.
7. Kim H, Hwang JS, Woo CH, Kim EY, Kim TH, Cho KJ, et al. TNF-alpha-induced up-regulation of intercellular adhesion molecule-1 is regulated by a Rac-ROS-dependent cascade in human airway epithelial cells. *Exp Mol Med* 2008;40:167-75.
8. Berry M, Brightling C, Pavord I, Wardlaw AJ. TNF- α in asthma. *Curr Opin Pharmacol* 2007;3:279-82.
9. Poole JA, Matangkasombut P, Rosenwasser LJ. Targeting the IgE molecule in allergic and asthmatic diseases: review of the IgE molecule and clinical efficacy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;114:375-85.
10. Casale TB, Costa JJ, Galli SJ. TNF alpha is important in human lung allergic reactions. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;15:35-44.
11. Bacharier LB, Dawson C, Bloomberg GR, Bender B, Wilson L, Strunk RC. Hospitalization for asthma: atopic, pulmonary function, and psychological correlates among participants in the Childhood Asthma Management Program. *Pediatrics* 2003;112:e85-e92.
12. Gergen PJ, Arbes SJ Jr, Calatroni A, Mitchell HE, Zeldin DC. Total IgE levels and asthma prevalence in the US population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:447-53. [PubMed: 19647861].
13. Barbee RA, Halonen M, Lebowitz M, Burrows B. Distribution of Ige in a Community Population-Sample - Correlations with Age, Sex, and Allergen Skin-Test Reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:106-11. [PubMed: 7251998].
14. Busse PJ, Lushslurchachai L, Sampson HA. Perennial allergen-specific IgE levels among innercity elderly asthmatics. *J Asthma* 2010;47:781-5.
15. Zureik M, Orehek J. Diagnosis and severity of asthma in the elderly: Results of a large survey in 1,485 asthmatics recruited by lung specialists. *Respiration* 2002;69:223-8.
16. Gorska-Ciebiada M, Ciebiada M, Gorska MM, Gorski P, Grzelewska-Rzymowska I. Intercellular adhesion molecule 1 and tumor necrosis factor alpha in asthma and persistent allergic rhinitis: relationship with disease severity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:66-72.
17. Ciebiada M, Gorska-Ciebiada M, Gorski P. sICAM-1 and TNF- α in asthma and rhinitis: relationship with the presence of atopy. *J Asthma* 2011;48:660-6.
18. Bentley AM, Durham SR, Kay AB. Comparison of the immunopathology of extrinsic, intrinsic and occupational asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1994;4:222-32.
19. Viswanathan RK, Mathur SK. Role of Allergen Sensitization in Older Adults. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:427-33.
20. Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Taub DD, et al. The origins of agerelated proinflammatory state. *Blood* 2005;105:2294-9.
21. Mariani E, Pulsatelli L, Neri S, et al. RANTES and MIP-1alpha production by T lymphocytes, monocytes and NK cells from nonagenarian subjects. *Exp Gerontol* 2002;37:219-26.
22. Burrows B, Barbee RA, Cline MC. Characteristics of asthma among elderly adults in a sample of the general population. *Chest* 1991;100:935-42.
23. Brian J, Dykstra, Paul D. Scanlon, et al. Lung Volumes in 4,774 Patients with Obstructive Lung Disease *Chest* January 1999;115:68-74.