

## АЛЕРГИЈСКА ИНФЛАМАЦИЈА ДИСАЈНИХ ПУТЕВА (ИНФЛАМАЦИЈА У КОНТИНУИТЕТУ)

Крцић Б.<sup>1</sup>, Михаиловић Б.<sup>1</sup>, Миловановић Ј.<sup>1</sup>, Челић Д.<sup>1</sup>, Мирић М.<sup>2</sup>, Крцић М.<sup>3</sup>, Шипић М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Интерна клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

<sup>2</sup>Институт за патолошку физиологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

<sup>3</sup>Жандармерија, Одред у Београду, Одсек за здравствену заштиту

## THE ALERGIC INFLAMMATION OF RESPIRATORY TRACT (INFLAMMATION IN CONTINUITY)

Крцић Б.<sup>1</sup>, Михаиловић Б.<sup>1</sup>, Миловановић Ј.<sup>1</sup>, Челић Д.<sup>1</sup>, Мирић М.<sup>2</sup>, Крцић М.<sup>3</sup>, Шипић М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Internal clinic, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

<sup>2</sup>Institute of pathological physiology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

<sup>3</sup>Health Protection Department, Belgrade Jandarmery's order

### SUMMARY

Allergic disease are actual pathologic condition in medicine. From this diseases can get ill people of any age, both sex, and the number of patients with allergic diseases rapidly increase in countries of progressive world. This disease are wide - spread, with tendency of increase, and they can have fatal result in extreme cases. Because of high prevalence of morbidity and complications they have, allergic diseases are health problem. According to World allergic organization, more than 40 % of population in world will be atopic. In our environment this diseases are increasing, because of bad ecological condition from one side, and from the other side of genetic influence, and on the top of ladder are allergic diseases of respiratory system. The mayor key process in atopia is continuous and plentiful production of IgE antibody.

**Key words:** allergy; allergic rhinitis; allergic asthma

### САЖЕТАК

Алергијске болести представљају актуелна патолошка стања у медицини. Од ових болести обољевају особе свих узраста, оба пола, при чему број оболелих у развијеним земљама рапидно расте. Ова обољења су широко распрострањена, са тенденцијом сталног пораста, а у екстремним случајевима и са фаталним исходом. Алергијска обољења представљају здравствени проблем због велике преваленце, морбидитета и компликација. Према проценама Светске организације за Алергију, више од 40% становника у свету биће атопичари. Задњих година сведоци смо пораста ових обољења и у нашој средини, захваљујући лошим еколошким условима са једне стране и утицају наслеђа са друге, при чему се алергијска обољења респираторног система налазе при врху лествице. Кључни процес у атопији је непрекидна и обилна продукција имуноглобулина Е. Такође имамо и перзистентну преминацију Th 2 имуног одговора. У атопијским болестима постоји садејство између генетских фактора и фактора средине. Која ће се алергијска болест манифестовати зависи од фактора који су независни од продукције IgE-а. То су наследна преосетљивост таргет ткива, функционална и анатомска зрелост органа и фактор спољне средине.

**Кључне речи:** алергија; алергијски ринитис; алергијска астма

### УВОД

Алергијске болести су имунолошке болести које настају као последица неадекватне реакције имуног система на чиниоце спољне средине.

То су алергени (антигени) који се дефинишу као било која страна материја, која је у стању да изазове имуни одговор.

Колико су алергијска обољења распрострањена говори податак, да само од алергијског ринитиса болује 10% опште популације, а извештаји Graversa VG. и сарадника, говоре о 15% у централној Европи, а у индустријски развијеним земљама болест се јавља код 20-

30% популације. Ако томе додамо алергијску астму, где је број оболелих удвостручен од 1980. године и која се сматра за најчешћи клинички облик астме, и алергијске манифестације на осталим деловима дисајног стабла, проценат оболелих се значајно повећава и алергијска обољења органа за дисање сврстава међу обољења која почињу да попримају епидемијске размере (1, 2, 3). Атопијске болести су група алергијских болести које настају као последица генетских промена на нивоу HLA II класе уз допунске маркере на 5q 23-31 и на 11 хромозому (13 регион његовог крака).

Кључни процес у atopији је непрекидна и обилна продукција имуноглобулина Е. Такође имамо и перзистентну преминацију Th 2 имуног одговора.

У atopијским болестима имамо садејство између генетских фактора и фактора средине. Која ће се алергијска болест манифестовати зависи од фактора који су независни од продукције IgE-а. То су наследна преосетљивост таргет ткива, функционална и анатомска зрелост органа и фактор спољне средине(1).

Алергијски ринитис се клинички дефинише као симптоматски поремећај слузнице носа, настао IgE - инфламацијом после деловања алергена на слузницу носа (4, 5, 6, 7).

Иницијатива о алергијском риниту и његовом утицају на Астму (*ARIA*), настала у сарадњи са Светском здравственом организацијом, сматра да раније поделе ринита не задовољавају у потпуности, па препоручују нову класификацију, која користи симптоме и параметре квалитета живота. На основу трајања дели се на:

*Подела према дужини трајања симптома*

- интермитентни (симптоми трају мање од 4 дана недељно или мање од 4 недеље),
- перзистентни (симптоми трају дуже од 4 дана недељно и дуже од 4 недеље).

*Према тежини болести и утицају на квалитет живота*

- благ (не нарушава квалитет живота и нема непријатних симптома),
- умерен до тежак (изазива поремећај једног или више параметара квалитета живота: спавање, дневне активности, радне, доводи до непријатних симптома).

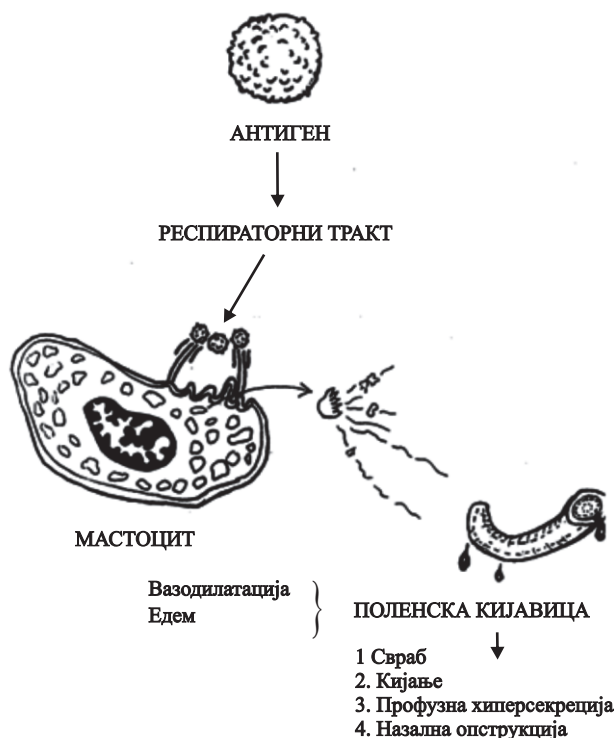
Дисфункција горњих и доњих дисајних путева често се јавља заједно. Bosquet је 1998. године на Конгресу алерголога и имунолога Европе изговорио сентенцу "Rhino-conjunctivo-sino-pharyngo-oto-bronchitis", што јасно показује на међусобну везу болести дисајних органа.

Оболели од алергијског ринита се често жале на осећај гребња у грлу, осећај сувоће, што може да буде један од првих симптома промене "етаже" алергијског обољења, и иде у прилог сентенци коју је дао Bosquet. Алергијске инфламације на ждрелу и гркљану, јављају се у склопу инфламације носне слузнице (8, 9, 10, 11).

Неуробиологија горњих и доњих дисајних путева, упућује на непосредну повезаност не само у анатомском и физиолошком, већ и у патофизиолошком смислу дисајног стабла.

Дуги временски период ринитис и астма су посматрани одвојено, да би се задњих година наметнуло размишљање, као о инфламацији у континуитету која захвата дисајне путеве у различитим периодима живота. У процесу инфламације, углавном је застужен нисходни пут (10, 12, 13, 14, 15).

Излагање микробима, који доводе до интраћелијских реакција рано током живота смањује учесталост atopије, јер интраћелијске инфекције ангажују Th1 имунитет, који може нисходно да регулише Th2 механизме, који су укључени у atopију.



Слика 1. *Схема алергојске реакције.*  
Моификовано приказа нио Daniel P. Sitesu

Редукција укупног микробног присуства, која је карактеристика начина живљења у земљама високог стандарда, доводе до слабе стимулације ћелија Th1, до преваге одговора ћелија Th2 и за последицу имамо повећање atopије и алергијских обољења.

По дефиницији International Asthma Project (1992 г.), астма је хронични инфламаторни поремећај дисајних путева у коме значајну улогу имају многе ћелије, укључујући, мастоците, еозинофиле, макрофаге и Т-лимфоците.

Инфламација у дисајним путевима је код ендogene астме стално, а код алергијске повремено присутна (Глобал Initiative for asthma, 1995. г.; Југословенска Иницијатива за астму, 1998.), да би 2002. године *Global Initiative for asthma* дали допуњену дефиницију на основу мултидисциплинарног приступа која гласи: "Астма је обољење са хроничном инфламацијом дисајних путева, у којој су значајне многе ћелије, укључујући маст ћелије, еозинофилне леукоците и Т-лимфоците. Ова инфламација изазива код осетљивих особа понављане епизоде шиштања, гушења, тескобе у грудима, и кашља, посебно ноћу и/или рано ујутру. Ови симптоми су повезани са распрострањеном, али променљивом опструкцијом протоку ваздуха кроз дисајне путеве, која је бар делом реверзибилна, било спонтано или под дејством лекова. Инфламација такође изазива повећану реактивност дисајних путева на различите стимулансе" (16, 17, 18).

Клинички симптоми астме карактеришу се интермитентним епизодама бронхоспазма, нападима гушења, звиждања у грудима, кашаљ, једно шаролико испољавање од сувог кашља до тешког гушења, са фатал-



ним исходом код најтежих облика и неблаговремене терапијске помоћи. Напади су по правилу, последица контакта са алергеном на које је особа осетљива, при томе треба имати у виду, да асмагичар може реаговати weezing-ом на многе неалергијске факторе (дувански дим, штетни гасови, инфекције горњег респираторног тракта, временске промене).

Атопијска конституција, дакле представља поремећај имунског система, који се испољава као преосетљивост на уобичајене углавном нешкодљиве алергене (антигене) спољне средине. Наиме ради се о повећаној синтези специфичних IgE имуноглобулина, а узрок овоме је смањена функција изотоп специфичних инхибишућих Т-лимфоцита и повећана активност помажућих Т-лимфоцита, В-лимфоцита и плазма ћелија (5, 18, 19, 20., 21, 22).

Дефект у атопијској конституцији односи се и на рецепторе на ћелијама органа, где се одигравају алергијске реакције. Grossman J. је још 1997. године предложио да се алергијски ринитис и астма, третирају као инфламација у континуитету, која захвата дисајне путеве у различитим периодима живота, а не као две одвојене целине (23).

Иако је понекад довољно да и мале количине антигена сензибилишу организам, ипак обиље и стална присутност алергена имају у томе важну улогу, јер ако већ постоји предиспозиција и фаворизујући фактори, до сензибилизације и алергијских појава долази брже.

Неопходно је истаћи и провокативне факторе, који доводе до егзацербације алергијских болести и посепују њено настајање.

Ту би напоменули аерозагађење, пушење, адитиве у исхрани, који могу проузроковати бронхоконстрикцију, временске промене, јаке емоције (љутња, страх, смех).

Ове провокативне факторе је такође важно открити због спровођења превентивних мера и адекватног приступа лечењу болесник.

Излагање микробима, који доводе до интраћелијских реакција рано током живота смањује учесталост атопије, јер интраћелијске инфекције ангажују Th1 имунитет, који може нисходно да регулише Th2 механизме, који су укључени у атопију.

Редукција укупног микробног присуства, која је карактеристика начина живљења у земљама високог стандарда, доводе до слабе стимулације ћелија Th1, до преваге одговора ћелија Th2 и за последицу имамо повећање атопије и алергијских обољења

Алергијско запаљење се од других облика запаљења разликује по присуству активираних лимфоцита, маст ћелија и посебно еозинофила.

Активиране ћелије у алергијском запаљењу ослобађају своје цитокине, којима активирају друге ћелије да луче одређене цитокине, који делују на Th2 ћелије, али и на маст ћелије, еозинофиле у друге ћелије чинећи их поново активним.

У овом процесу важну улогу играју и адхезивни молекули на површини ендотела крвних судова, који се појављују у повећаном броју, а тиме се олакшава везивање ћелија из крви за њих. Тиме на место запаљења долазе стално нове регрутоване ћелије, чија карактери-

стика је и то, да лакше ослобађају сопствене медијаторе и цитокине, него што то чине ако нема алергијског запаљења.

Медијатори који се ослобађају из ћелија делују на околно ткиво доводећи до настајања клиничких симптома алергијске болести, а тежина клиничке слике алергијске болести зависи од степена преосетљивости таргет органа (24, 25, 26).

Када се таргет орган налази у стању хиперреагибилности, и други фактори сем контакта са алергеном могу да изазову настајање симптома.

Алергијска инфламација је веома слична код ринитиса и астме.

Студије Settipanea RJ и сарадника, Vignole, Grossmana и других указују на учесталост и удруженост ринитиса и астме, тако да је у оболелих од алергијског ринитиса астма три пута чешћа, него у особа без ринитиса. Gaga и сарадници налазе у биоптичком материјалу слузнице носа значајну инфламацију, код болесника са астмом, а без симптома ринитиса (14, 23, 27).

## ЗАКЉУЧАК

Дисајни путеви представљају целину, иако се нека обољења проучавају одвојено, када је у питању алергијска инфламација, не сме се заборавити њихова целовитост, као и то да је ова инфламација само један од клиничких показатеља дефекта имунског апарата. Неуробиологија горњих и доњих дисајних путева, упућује на непосредну повезаност како у анатомском и физиолошком, тако и у патофизиолошком смислу дисајно стабло као целину, и увек треба имати у виду да алергијске манифестације у горњим дисајним путевима претходе или се јављају истовремено са алергијским манифестацијама на доњим дисајним путевима. Редукција укупног микробног присуства, која је карактеристика начина живљења у земљама високог стандарда, доводе до преваге одговора ћелија Th2 и за последицу имамо повећање атопије и алергијских обољења. Наша истраживања говоре у прилог свега изнетог, праћењем оболелих од алергијске астме, утврдили смо да је алергијски ринитис три, и више пута заступљенији, да претходи или се јавља истовремено са алергијском астмом (28).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bogić Mirjana i saradnici: Atopijske bolesti, Zavod za udžbenike i nastavna srestva Beograd, 2000, 11-93.
2. Grevers - VG. Allergic rhinitis, Fortschr - Med. 1998, APR 10; 116 (10): 28 - 34.
3. Hopkin JM.: Mechanisms of enhanced prevalence of asthma and atopy in developed countries. Curr Opin Immunology, 1997;9: 788-2.
4. Andrić V., Nikolovski D.: Otorinolaringologija, Prosveta, Niš, 1998, 115-123.
5. Bošnjak-Petrović Vesna.: Značajna pitanja o astmi, Univerzitet u Beogradu, Medicina moderna, 1998, 9-30.
6. International rhinitis management working group. A consensus report of the diagnosis and management of rhinitis. Allergy 1994, 49 (suppl): 1-34.
7. Krajina Z.: Klinika i terapija alergijskih oboljenja gornjih disajnih puteva, VIII naučni sastanak alergologa i kliničkih imunologa Jugoslavije, Zbornik radova, 1990.

8. Bosquet J.: In vivo methods for study of allergy; skin test, techniques and interpretation. En Middleton, Reed, Ellis, Adkins (eds). Allergy: Principles and practice. St Luis: The CV Mocsy Co; 1998: 419-36.
9. Bosquet J., and the ARIA Workshop Group. Allergic Rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(5): 147-334.
10. Bosquet J., Chanez P., Michel F. B.: Pathophysiology and treatment of seasonal allergic rhinitis. *Respiratory Medicine (suppl. A)*, 1990, 11- 17.
11. The management of perennial rhinitis. *Allergy* 1997, 52 (suppl): 1-40.
12. Pekkarinen PT., von Hetyen L., Laatikainen T, et al. A disparity in the association of asthma, rhinitis, and eczema with allergen - specific IgE between Finnish and Russian Karelia. *Allergy* 2007; 62: 281 - 287.
13. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz, et al. ARIA update. *Allergy* 2008; 63: 8-160.
14. Vignola AM., Chanez P., Godard P., Bosquet J.: Relation between rhinitis and asthma. *Allergy* 1998;53: 833-9.
15. Van Cauwenberre, P. et al.: Consensus Statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy*, 2000, 55 (2): p. 116-34.
16. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI / WHO Workshop report. National Heart, Lung and Blood Institute 1995. Update 2002. NIH publication No. 02 - 3659.
17. Hopp R. J., Townley R. G., Biven R. E. et al.: The presence on airway reactivity before the development of asthma. *Am Rev Respir Dis*, 1990;, 141: 2-8.
18. Popovac D i saradnici: Bolesti pluća, Data status, Beograd, 2004, 153 - 245.
19. Banik A. N.: Problems in the phenotypic assessment of asthma. *Clin and Exp Allergy*, 25: 12-14, 1995.
20. Barnes KC and Marsh DG.: The genetics and complexity of allergy and asthma, *Immunol Today*, 1998; 19: 325-32.
21. Cookson WOCM.: Genetic aspects of atopic allergy. *Allergy*, 1998;53: 9-14.
22. Marticardi PM., Franzinelli F., Franco A et al.: Sibship size, birth order, and atopy in 11. 371 Italian young man. *J Allergy Clin Immunol*, 1998; 101: 439-44.
23. Grossman J.: One airway, one disease. *Chest* 1997; 11: 6-11
24. Frew AJ.: The inflammatory basis of asthma. *Eur Resp Rev* 1996;6: 1-3.
25. Lee TH, Lane SJ.: The role of macrophages in the mechanisms of airway inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis*, 1992; 145: S27-S30.
26. Naclerio R. M.: Pathophysiology of allergic rhinitis, *Journ Japan Rhinol, Soc.* 30-48, 1991.
27. Gaga M., Lambrou D., Orphanidou H et al.: Cellular infiltration in the nasal mucosa in asthma. *Am Respir Crit Care Med* 1998;157: A616.
28. Krdžić B.: Procena vrednosti dijagnostičkih postupaka u alergijskim oboljenjima respiratornog sistema, *Doktorska disertacija, Kosovska Mitrovica*, 2006. str. 94 -100.