

17. Chenoweth D.E., Cooper S.W., Hugli T.E. et al. *Complement activation during cardiopulmonary bypass. Evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins.* In: N. Engl. J. Med., 1981; nr. 304, p. 497-503.
18. Seghaye M.C. et al. *Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children. Relation to postoperative multiple system organ failure.* In: J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1993; nr. 106, 978-987.
19. Downing S.W., Edmunds L.H. Jr. *Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass.* In: Ann. Thorac. Surg., 1992; nr. 54, p. 1236-1243.
20. Hellal F., Pruneau D., Palmier B. et al. *Detrimental role of bradykinin B2 receptor in a murine model of diffuse brain injury.* In: J. Neurotrauma, 2003; nr. 20, p. 841-851.

Alexandru Botizatu, doctorand, asist. univ.,
USMF Nicolae Testemițanu;
Catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr. 2
Mob. 069979555,
E-mail: alexandru.botizatu@usmf.md

IMUNOPATOLOGIA ASTMULUI BRONȘIC

*Elena CHIRVAS, Iulianna LUPAȘCO,
Vlada-Tatiana DUMBRAVA,*
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Summary

Immunopathology of asthma

Asthma is a heterogeneous disease, usually characterized by chronic airway inflammation. It is defined by the history of respiratory symptoms such as wheeze, shortness of breath, chest tightness and cough that vary over time and in intensity, together with variable expiratory airflow limitation. Immunopathology of asthma involves humoral and cell mediated immune response. The inflammatory response in the airways of patients with asthma involves an orchestrated interplay of the respiratory epithelium, innate immune system, and adaptive immunity that initiates and drives a chronic inflammatory response. The present review focuses on the complex immune-inflammatory response in patients with asthma.

Keywords: *innate and adaptive immune systems, asthma*

Резюме

Иммунопатология бронхиальной астмы

Бронхиальная астма представляет собой гетерогенное заболевание, которое, как правило, характеризуется наличием хронического воспаления дыхательных путей. Она определяется по наличию в анамнезе симптомов со стороны органов дыхания, таких как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель, выраженность которых изменяется со временем, а также переменного ограничения скорости воздушного потока на выдохе. Иммунопатология

бронхиальной астмы включает изменения гуморального и клеточного иммунного ответа. Воспалительный ответ со стороны дыхательных путей у астматиков состоит из оркестрованного взаимодействия эпителия дыхательных путей, элементов врожденной и адаптивной иммунной системы, которые инициируют и управляют хроническим воспалительным ответом. Данный обзор фокусирован на комплексном иммуно-воспалительном ответе у больных бронхиальной астмой.

Ключевые слова: *врожденная и адаптивная иммунная система, бронхиальная астма*

Introducere

Astmul bronșic (AB) reprezintă o afecțiune cronică a căilor respiratorii răspândită în diferite țări, afectând de la 1% până la 18% din populație [10], interesând persoane de toate vârstele, rasele, grupurile etnice. OMS estimează că actualmente în lume sunt afectați de astm bronșic 300 milioane de personae [1, 4, 10, 12]. Astmul bronșic este o maladie cu tendințe de creștere în ultimii ani, în special printre copii [11].

În Republica Moldova, conform datelor Centrelor Naționale de Management în Sănătate, de asemenea se apreciază în ultimii ani creșterea incidenței și prevalenței [12], în anul 2014 incidența astmului bronșic fiind de 2,2 la 10 mii de locuitori, iar prevalența fiind de 23,4 la 10 mii de locuitori, comparativ cu anul 2010, când incidența astmului bronșic constituia 2,0 la 10 mii de locuitori, iar prevalența – 21,2 la 10 mii de locuitori. Băieții sunt mai frecvent afectați decât fetele, iar după pubertate sunt afectate mai des femeile decât bărbații [4].

Factorii genetici și ai mediului ambiant pot contribui la inițierea AB. Printre factorii genetici au fost identificate mai mult de 100 de gene majore și minore de susceptibilitate: alelele HLA specifice, polimorfismul receptorilor $Fc\epsilon R1-\beta\beta$, IL-4, CD14 etc. Printre factorii mediului ambiant au fost specificați: virusurile, vaccinurile, sensibilizarea cu alergeni, igiena excesivă, tratamentul cu antibiotice din primii ani de viață, expoziția la factori profesionali [4]. Genele expresate preferențial pe epiteliu sau pe mezenchim și mușchiul neted, decât pe celulele inflamatorii și cele immune, cresc susceptibilitatea la AB [6]. Majoritatea astmaticilor pot fi atopici, dar numai o minoritate dintre cei cu atopie sau maladii atopice (inclusiv cei cu reactivitate la alergeni inhalați) vor dezvolta AB. Ipoteza igienei presupune că lipsa expunerii la virusuri și/sau la alte bacterii și paraziți „murdari” inhalați sau ingerați în societatea modernă conduce la supraactivitatea sistemului Th2 (alergic) și subactivarea sistemului Th1 (antiviral) [7].

AB, de regulă, este asociat cu hiperreactivitatea căilor respiratorii la stimuli direcți sau indirecti (exerciții fizice, alergeni, acțiunea substanțelor iritante, schimbarea vremii, infecții virale respira-

torii), de asemenea și cu inflamația cronică a căilor respiratorii. Aceste schimbări, de regulă, se mențin chiar și în absența simptomelor bolii sau la normalizarea indicatorilor funcției respiratorii ventilatoare, dar schimbările acestea pot dispărea în rezultatul tratamentului. În prezent, o legătură strânsă între particularitățile patofiziologice și anumite pattern-uri clinice sau răspunsul pacientului la tratament nu s-a determinat [10].

Pentru înțelegerea importanței clinice a clasificării fenotipice a AB sunt necesare studii în continuare. S-au apreciat multiple fenotipuri ale maladii [9, 10]. Dintre cele mai frecvente sunt: AB alergic; AB nonalergic; AB cu debut tardiv; AB cu „limitare fixată a vitezei fluxului de aer”; AB pe fundalul obezității.

În patogenia AB sunt implicate componentele imunității înnăscute și adaptive [3, 5]. Celulele inflamatorii implicate în AB sunt: celulele epiteliale ale căilor aeriene, diferite subpopulații ale celulelor T și B, mastocitele, celulele dendritice, eozinofilele, bazofilele, macrofagii, iNKT-celulele și trombocitele, precum și citokinele, chemokinele și semnalele costimulatoare și reglatoare. Infiltrarea căilor respiratorii cu eozinofile și limfocite CD4+ este însoțită de remodelarea căilor aeriene, caracterizată prin vasodilatate, șuntare microvasculară, formare excesivă de mucus și exudat, ruptură epitelială și creșterea numărului de celule caliciforme în epiteliu, hipertrofia musculaturii netede, și, în special, depozitarea subepitelială a collagenului interstițial; toate aceste schimbări pot juca un rol în fixarea obstrucției fluxului de aer [2].

Mecanismele răspunsului inflamator alergic

Răspunsul imun în astmul alergic constă din două faze: 1) răspuns de tip I de hipersensibilitate, de sensibilizare și de memorie și 2) faza efectoare, care poate fi divizată în faza imediată a răspunsului și faza tardivă. În timpul fazei de sensibilizare, diferențierea și expansiunea clonală a celulelor T helper 2 (Th2) CD4+ alergen-specifice producătoare de interleukină (IL)-4 și IL-13 sunt esențiale în producerea IgE alergen-specifice de către limfocitele B. IgE alergen-specifice se leagă de FcεRI cu afinitate înaltă de pe suprafața mastocitelor și bazofilelor, conducând la sensibilizarea pacienților. La o nouă întâlnire cu alergenul cauzal, celulele efectoare sensibilizate eliberează mediatori anafilactogeni responsabili de simptomele clasice ale fazei imediate. Dacă contactul cu alergenul persistă, faza tardivă se petrece peste 6-12 ore. Celulele Th2 alergen-specific activate produc IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, care joacă un rol-cheie în menținerea nivelului de IgE specifică, eozinofilie, recrutarea celulelor inflamatorii în țesutul inflammat [8].

Cascada inflamatorie și imună este inițiată de **receptorii de tip Toll-like** (TLR), ce fac parte din familia receptorilor transmembranari de tip 1 care joacă

rolul-cheie în activarea sistemului imun înnăscut, prin activarea căilor de semnalizare proinflamatorii ca răspuns la agenții bacterieni. TLR sunt expresate mai ales pe celulele sistemului imun: monocite, macrofage, celule dendritice și limfocite B. Sunt de asemenea expresate pe celule nonimune: celule epiteliale, endoteliocite și fibroblaste. TLR₁, TLR₂, TLR₄, TLR₅, TLR₆ și TLR₁₁ sunt expresate pe suprafața celulară, iar TLR₃, TLR₇, TLR₈ și TLR₉ sunt expresate în veziculele intracelulare: endosomole, lisosomale și reticulul endoplasmatic [8].

Celulele epiteliale sunt considerate „santinele” active ale căilor aeriene. Una dintre căile ce par critice pentru apărarea gazdei contra infecției virale respiratorii și care contribuie la dezvoltarea AB este bazată pe transducția interferon (IFN)-semnalului. Deficiența IFN-semnalului compromite apărarea gazdei contra virusurilor respiratorii la nivelul celulelor epiteliale. Celulele epiteliale pot fi de asemenea sursă de Th2-citokine (IL-25, limfoproteina stromală timică – TSLP, IL-33), cu inducerea producerii IL pe calea răspunsului de tip Th2. Există celule ale sistemului imun înnăscut care pot să răspundă la citokinele epiteliale prin creșterea producerii de IL-13 și IL-5 [7]. Ele au fost numite non-B/non-T celule, celule helperi naturali, nuocite sau celule limfoide înnăscute (innate lymphoid cells) (ILC). Sub acțiunea virusurilor, macrofagele alveolare activate generează IL-33, care stimulează ILC să producă IL-1.

O caracteristică fundamentală a sensibilizării la alergen este digestia și prelucrarea alergenilor inhalați de către **celulele dendritice** (CDs), situate în epiteliul căilor respiratorii și submucozal. Digestia alergenului este îmbunătățită de legarea IgE la receptorii cu afinitate înaltă de pe CDs, ceea ce facilitează internalizarea alergenului. Odată aflați în interiorul CDs, prelucrarea alergenilor de către catepsina S și selecția ulterioară a peptidelor încărcate pe CDs și prezentate cu moleculele HLA clasa II este abilitatea fundamentală a acestor celule, servind ca celule antigen-prezentatoare limfocitelor T. Odată captivat alergenul de CDs, este primit semnalul de migrare a colecției limfoide la locul unde are loc prezentarea alergenului.

Receptorii CDs chemokinici specifici, inclusiv CCR 7 și liganzii săi CCL 19 și CCL 21 (în măsură mai mică CXCR 4 și ligandul său CXCL 12), sunt implicați în această migrare chemotactică, permițând contactul cu celulele T naive. Prezentarea peptidelor antigenice selectate receptorilor limfocitelor T inițiază sensibilizarea și ulterior răspunsul imun către alergenul specific. Natura răspunsului imun depinde dacă angajarea moleculelor costimulatoare selective decurge paralel. Pentru activarea eficientă a celulelor T antigen-dependente, angajarea CD80 (B7.1) ori CD86 (B7.2) de pe celulele dendritice cu CD28 de pe celulele T (T-cell) duce la sensibilizare, întrucât lipsa

sau ineficiența angajării acestor molecule costimulatoare pot duce la anergie. O metodă de alternativă de prevenire a sensibilizării și de refacere a T-cell anergice este implicarea moleculelor costimulatoare secundare, a antigenului T-limfocitelor citotoxice (CTLA 4), care au o afinitate mai înaltă decât CD 80 sau CD 86 către CD28 și pot preveni, prin urmare, costimularea CD 80 (CD86). Aceasta este baza succesului aplicării clinice a agentului imunomodulator (CTLA4 – immunoglobulin fusion proteic abatacept) în artritele reumatoide și în modelul pe animale de inflamație alergen-indusă a căilor aeriene [6].

Capacitatea CDs de a genera IL-12 determină echilibrul dintre răspunsurile Th1 și Th2, IL-12, polarizând diferențierea T-cell în favoarea răspunsului Th1. Dar, deși IL-12 este capabilă a contracara sensibilizarea Th2, este de asemenea capabilă să contribuie la exprimarea maximală a maladiei alergice a căilor aeriene postsensibilizare. Odată sensibilizate, T-cell nu numai că migrează înapoi din căile aeriene spre locul prezentării antigenului sub influența chemokinelor CCL 11, CCL 24; CCL 7, CCL13, CCL 17 și CCL 22 (care interacționează cu receptorii săi reciproci CCR 3, CCR 4, CCR 5, CCR 6, CCR 7 și CCR 8), ci T-cell de asemenea devin potente de a produce un șir de citokine, majoritatea dintre care sunt expresate pe brațul lung al cromozomului 5, numite IL-3, IL-4; IL-5, IL-6, IL-9, IL-13, și factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF). IL-1 β este produsă de macrofage, monocite, CD și de celulele epiteliale și musculare netede în cantități mari și IL-2 produsă de T-cell, ulterior sporesc proliferarea T-cell antigen-indusă și maturizarea.

Există acum dovezi că cel puțin în AB ușor sau moderat tipul Th2-celular domină repertoriul T-celular în căile aeriene. Prin producerea citokinelor, Th2-cell au capacitatea de a recruta secundar celulele efectoare, precum sunt macrofagii, bazofilele și eozinofilele, în zonele inflamatorii unde aceste celule sunt amorsate și apoi activate pentru secreția de mediatori. Constatarea faptului precum că ar fi interesate secreția IL-4 și IL-13, CCR9+natural killer (NK) T-cell în orchestrarea răspunsului inflamator în astmul cronic a fost schimbată. Per total, există T-cell de tip Th2 purtătoare de receptori de chemokine CCR4, care sunt celule ce domină răspunsul imun alergic și pot fi celule mult mai probabil responsabile de desfășurarea răspunsului inflamator cronic. Ba chiar a fost raportată asocierea severității AB cu creșterea CCR4+T-cell.

Astfel, inhibitorii CCR4 (the antibody-dependent cell cytotoxic monoclonal antibody KM 2760) ar putea fi foarte eficiente în tratamentul AB prin inactivarea sau eliminarea CCR4+Th2-cells. Deși tipul Th2 de T-limfocite poate fi important în patogenia AB ușor sau moderat, în transformarea patologiei în formă mai severă pot fi recrutate T-cell de tip Th1,

având capacitatea de a secreta tumor necrosis factor α (TNF- α) și IFN- γ .

Acest profil T-celular mult mai complicat poate contribui la explicarea aspectelor de agresiune și afectare tisulară ale răspunsului imun în patologia mult mai severă. Deși celulele de tip Th1, precum CD8+T-cell, sunt incriminate în AB sever și în timpul exacerbărilor AB (în special, în timpul infecțiilor virale), mecanismele precise prin care ele realizează aceste efecte sunt încă necunoscute [6].

Limfocitele T-helper CD4+ (Th CD4+) joacă rolul-cheie în orchestrarea răspunsului inflamator [13]. Subpopulațiile Th CD4+ sunt: Th₁, Th₂, Th₁₇, Th₉, Th₂₂ și LT REG. *LTh₁* produc IFN- $\gamma\gamma$, sunt responsabile de activarea fagocitozei, de producerea opsoninelor și de generarea răspunsului imun celular. Joacă un rol important în protecția contra agenților patogeni intracelulari și sunt implicate în autoimunitatea organo-specifică și în dezordinile inflamatorii cronice. *LTh₂* produc IL-4, IL-5, IL-9 și IL-13, îndreptate contra paraziților și helminților, sunt responsabile de patogenizarea afecțiunilor alergice, precum AB atopic. *LTh17* produc IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 și IL-26, implicate în protecția față de bacterii și fungi extracelulari, sunt responsabile de dezordinile autoimune și AB sever. *LTh9* produc IL-9 și IL-10, implicate în AB alergic, bolile intestinale inflamatorii și autoimunitate. *LTh22* produc IL-22, implicate în patologia și homeostaza pielii [4].

Limfocitele T-citotoxice CD8+ (LTc CD8+) se divizează în 2 subpopulații: Tc1 și Tc2. Diferența constă în secreția IL-12 și IL-4. Aceste celule sunt identificate la pacienții cu astm, BPCO, cancer, respingerea grefei. LTc2 și LTc1 pot produce INF- γ , dar LTc2 produc în cantități mai mici; LTc2 produc IL-4 în cantități mai mici comparativ cu LTh CD4+.

Prezența LTc CD8+ în căile respiratorii a astmaticilor este bine documentată prin biopsii bronșice la pacienții cu AB atopic și nonatopic, producătoare de IL-4, IL-5, INF- γ independente de IL-12. IL-4 produsă de LTh CD4+ ar putea fi necesară pentru amorsarea și tranziția LTc CD8+ în fenotipul TC2, secretant de IL-4, IL-5 și IL-13. În sputa pacienților cu AB s-a demonstrat o producere crescută de citokine (IL-4 și IL-5) de către LTc CD8+, care este în relație cu severitatea bolii. LTc CD8+, în special cele cu fenotipul Tc1, sunt capabile de a modera inflamația și a suprima hiperreactivarea bronșică [4].

Limfocitele T REG (LT REG) sunt importante în menținerea homeostazei imune în căile respiratorii. LT REG CD4+CD25+ care produc IL-10 pot regla sensibilizarea alergică în vivo prin efect inhibitor asupra Th2 sau celulelor dendritice din pulmon. Celula dendritică poate produce citokine imunomodulatoare, precum IL-6, care are efect inhibitor asupra LT REG și IL-10. IL-10 este citokină imunomodulatoare cu funcție centrală în timpul fazei de rezoluție a inflamației, inhibând răspunsul proinflamator al sistemului imun

innăscut și adaptiv. IL-10 promovează producerea Ig G4 și inhibă IgE; echilibrul dintre Ig 4 și Ig E se asociază cu însănătoșirea pacientului [4].

NKT (T killeri naturali) reprezintă o linie nouă de limfocite, distincte de LT, LB sau NKc (killeri naturali). NKT se caracterizează prin expresarea TCRs, ce constau din Va24 și Ja18 (la om). iNKT = invariante NKT, adică la aceștia TCRs sunt restrânse după alt repertoriu (Va24 și Ja18). Ei reglează, fiind activați, diverse procese ale răspunsului imun, precum inflamația alergică, răspunsul imun antitumoral și autoimun. iNKT pot induce simptome de AB alergic independent de LTh2. iNKT produc INF- γ , IL-4, IL-5, IL-13 (de tip Th1 și Th2). iNKT pot inhiba sau exacerba răspunsul alergic. Studiile mai noi susțin că iNKT participă în astmul de altă etiologie, precum AB cronic, ocupațional, rezistent la steroizi, AB de efort, AB aspirinic, unde LTh2 nu sunt mai puțin importanți [4].

Macrofagii pulmonari se diferențiază de monocitele care circulă în sânge. Se disting macrofagi activați clasic (M1) și pe cale de alternativă (M2). M1 sunt activați de către INF- γ și LPS, derivate din bacteriile gramnegative. M1 produc citokine proinflamatorii, precum IL-1 β și IL-6, conducând la proliferarea LTh2 și activarea ulterioară a fibroblaștilor și a altor celule. IL-4 și IL-13, produse în cantități mari în pulmonii de către LTh2 la pacienții alergici, contribuie la activarea alternativă de macrofagi M2 [4]. În astmul corticosteroid refractar de durată, monocitele și macrofagii au capacitatea să joace un rol important [6].

Mastocitele (M). Cea mai timpurie reacție a AB în timpul provocării cu alergeni inhalați este dependentă de mastocite, nu doar din epiteliul și submucoasa căilor respiratorii (mucosal-type mast cells tryptase positive, chymase negative), sub controlul T limfocitelor (IL-3, IL-4 și IL-9), ci și din straturile mult mai profunde periferice (stratul musculaturii netede din căile respiratorii centrale și periferice). În aceste locuri, mastocitele interacționează cu stratul muscular neted al căilor respiratorii prin acțiunea mediatorilor: leucotriene (LT) D4, prostaglandine (PG) D2 și histamina, de asemenea contribuind la fibrogeneză și creșterea în grosime a musculaturii netede, ca parte a răspunsului de „remodelare”.

Mastocitele din mușchii netezi ai căilor respiratorii (tryptase positive, chymase positive și carboxypeptidase positive) sunt mai dependente de factorul celular stem (SCF) pentru supraviețuirea lor. Totodată, CXCL 8 și CXCL 10 produse de mușchii netezi ai căilor respiratorii sunt importanți nu doar în recrutarea mastocitelor în acest compartiment prin interacțiunea receptorilor lor CXCR 3 și CXCR 2 respectiv, ci și în pregătirea lor pentru îmbunătățirea secreției mediatorilor. Și invers, mastocitele secretă CCL19, care prin receptorii săi CCR 7 stimulează mi-

grarea în mușchii netezi ai căilor respiratorii și probabil contribuie la hiperplazia mușchilor netezi.

Mastocitele și eozinofilele sunt o sursă importantă de metaloproteinaze matrix zinc-dependente (MMP)-3 și MMP-9, care, prin interacțiunea lor cu proteinele din matrice și proteoglicani, sunt incriminate de asemenea în remodelarea peretelui căilor respiratorii. Activarea M, în special prin receptorii cu afinitate către IgE (Fc ϵ RI), duce la eliberarea citokinelor ambalate în granulele M (TNF- α , IL-4 și IL-5), dar și a citokinelor și chemokinelor secretate peste 72 de ore (faza tardivă a bronhoconstricției alergen-induse). La activare, indiferent de subtipul mastocitelor, mastocitele eliberează mediatori din granule, precum: histamina, triptase și alte proteaze, heparină și citokine: PGD2, tromboxane (TX) A2 și cisteinil-leucotriene (LTC4 și LTD4). Acești mediatori sunt agenți potenți de a contracta mușchii netezi și de asemenea cresc permeabilitatea microvasculară. PGD și LTD4 interacționează cu receptorii de pe suprafața eozinofilelor, macrofagilor, bazofilelor și mastocitelor. Antagoniștii cisteinil-leucotrienelor, precum montelukast și pranlukast, nu numai blochează efectele acute ale leukotrienelor, ci posedă și un efect antiinflamator [6].

Eozinofilele (E). O celulă remarcabilă în inflamația AB alergic este eozinofilul [13]. Eozinofilele în mare parte inițial sunt recrutate din măduva osoasă din precursorii CD34, ca urmare a eliberării PGD2, cisteinil-leucotrienelor, citokinelor și chemokinelor din căile aeriene ale astmaticului. IL-3 și GM-CSF și eotaxinele 1-3 sunt cruciale în derivarea timpurie a eozinofilelor din celulele CD34+ precursori din măduva osoasă, cu IL-5, fiind responsabile de maturizarea E și recrutarea lor în căile respiratorii. Eozinofilele sunt o sursă bogată de proteine bazice granulate (proteina bazică, peroxidaza eozinofilică) și proteina cationică eozinofilică, de asemenea au capacitatea de a genera licosanoide, precum prostacilin (PGI2) și cisteinil-leucotriene, și eliberează superoxizi cu potențial de a afecta tisulară și o gamă de citokine și chemokine.

Reducerea dramatică în spută și țesut a eozinofilelor în timpul tratamentului cu corticosteroizii orali sau inhalatori, asociată cu ameliorarea clinică, conduce la ideea că E sunt fundamentale în disfuncția căilor respiratorii în AB și sunt ținta principală pentru această clasă de preparate medicamentoase. De asemenea, au capacitatea de a genera transforming growth factor (TGF)- β 1 și de a susține proliferarea fibroblaștilor, sinteza de colagen și maturizarea miofibroblaștilor [6].

Bazofilele se consideră celule inflamatorii circulante IgE-induse. Ele acționează și, probabil, suntacompaniate de infiltrația eozinofilică [6].

Trombocitele. S-a demonstrat că trombocitele participă în inflamație, precum și în tulburările sistemului cardiovascular. Sunt capabile să interacționeze

cu leucocitele și cu celulele endoteliale, ceea ce sugerează că, posibil, au un rol în adeziunea leucocitelor, prin urmare și în migrarea acestora în țesuturi. S-a demonstrat că activarea trombocitelor induse de alergen produce bronhoconstricțiile la om.

Un studiu realizat pe animale relevă importanța plachetelor în bronhoconstricția acută, hipersensibilitatea căilor respiratorii și în remodelarea peretelui bronșial, intervenind în migrarea leucocitelor din vasele sangvine în țesutul pulmonar și în recrutarea eozinofilelor și limfocitelor din pulmon în inflamația alergică. Trombocitele umane expresează receptorii FcεRI para-IgE, iar stimularea receptorilor induce eliberarea de citokine și serotonină. Prin urmare, T se comportă ca „celule” inflamatorii „per se” în AB alergic, și nu numai ca spectatori pasivi [4].

Eterogenitatea astmului. Utilizarea markerilor neinvazivi ai inflamației căilor aeriene sugerează prezența cel puțin a 4 „fenotipuri” distincte ale AB: eozinofilic, neutrofilic, mixt – inflamator și paucigranulocitar (fără neutrofile și fără eozinofile). AB neutrofilic se apreciază la unii pacienți cu AB sever și în timpul exacerbărilor virus-induse ale AB. Pacienții cu AB sever tratați cu corticosteroizi orali manifestă de asemenea inflamație neutrofilică în absența eozinofilelor.

În general, AB asociat cu neutrofile tinde să fie mai agresiv, posibil cu distrucție tisulară mai exprimată și remodelare. AB paucigranulocitar a fost descris la pacienții cu nivelul MMP-9 normal în spută (în contrast cu nivele crescute la pacienții cu AB eozinofilic), ceea ce sugerează că epiteliul anormal sau mecanismele de bază și/sau mușchii netezi pot conduce la un fenotip al AB fără prezența inflamației evidente. AB refractar este un fenotip inflamator distinct, este asociat cu supra-reglarea (upregulation) căii TNF-α, cu creșterea expresării receptorilor TNF-α pe membrană și a enzimei de conversie a TNF-α pe monocitele din sângele periferic. Pacienții cu asemenea fenotip răspund la terapia anti-TNF. Defectele în acetilarea histonei din nucleu, supraexpresia β-izofomelor receptorilor corticosteroizilor, defectul în semnalizarea vitaminei D și remodelarea peretelui căilor aeriene conduc la progresarea obstrucției fixe a căilor aeriene [6].

Concluzii

1. Astmul bronșic este însoțit de inflamația cronică a căilor respiratorii.
2. Răspunsul anormal în astmul bronșic, ce rezultă din interacțiunea dintre gene și factorii mediului înconjurător, poartă un caracter imunoinflamator.
3. Răspunsul imunoinflamator în astmul alergic constă din două faze: răspuns de tip I de hipersensibilitate și faza efectoare.

4. În patogenia astmului bronșic participă componentele imunității înnăscute și adaptive.
5. Principalele celulele imunoinflamatorii implicate în astmul bronșic sunt: celulele epiteliale ale căilor aeriene, diferite subpopulații ale celulelor T și B, mastocitele, celulele dendritice, eozinofilele, bazofilele, macrofagii, iNKT-celulele și trombocitele, precum și citokinele, chemokinele și semnalele costimulatoare și reglatoare.
6. Conform profilului inflamator la nivel molecular, se disting cel puțin 4 „fenotipuri” specifice ale astmului bronșic: eozinofilic, neutrofilic, mixt inflamator și paucigranulocitar (fără neutrofile și fără eozinofile).
7. Abordarea acțiunii mediatorilor și celulelor în analiza literaturii efectuată reprezintă baza tratamentului actual al astmului bronșic și evidențiază un potențial pentru dezvoltarea noilor agenți terapeutici în viitor.

Bibliografie

1. Bart N. Lambrecht, Hamoda Hammad. *The immunology of asthma*. In: Nature Immunology, 2015, nr. 16, p. 45-56.
2. Fabbri L.M., Romagnoli M., Corbetta L. et al. *Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease*. In: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003, nr. 167, p. 418-424.
3. Faoud T. Ishmael. *The inflammatory response in the pathogenesis of asthma*. In: JAOA, suppl. 7 (the Whale patient), vol. 111, no 11, November 2011, p. s11-s17.
4. Freddy Alexander Pazmiño, Myriam Lucia Navarrete-Jiménez. *Mecanismos inmunológicos implicados en la patología del asma alérgica*. In: Rev. Fac. Med., 2014, vol. 62, no 2, p. 265-277.
5. Holgate S.T. *Innate and adaptive immune response in asthma*. In: Nat. Med., 2012; nr. 18, p. 673-683.
6. Holgate S.T. *Pathogenesis of asthma*. In: Clinical & Experimental Allergy, 2008, vol. 38, Issue 6, p. 872-897.
7. Michael J. Holtzman. *Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens*. In: J. Clin. Invest., 2012; nr. 122(8), p. 2741-2748.
8. Oscar Palomares Cezmi, A. Akdis. *Immunology of the asthmatic response*. In: Pediatric Allergy: Principles and Practice, vol. null, Issue nule, 2016, p. 250-261.
9. Wenzel S.E. *Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches*. In: Nat. Med., 2012; nr. 18, p. 716-725.
10. *Global Strategy for asthma management and prevention*. Revised 2014, official site: www.ginasthma.org.
11. Protocol Clinic Național Astmul bronșic la copii. Chișinău, 2015.
12. Protocol Clinic Național Astmul bronșic la adult. Chișinău, 2013.
13. Andrieș L., Barba D., Cernetchi O., Stratan V. *Imunologie clinică*. Chișinău, 2014, p. 19-82.

Elena Chirvas, cercetător științific,
Laboratorul Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 022205539; mob. 079414945
E-mail: helenau.76@mail.ru