

Jadwiga Kroczyńska-Bednarek, Paweł Górski,
Iwona Grzelewska-Rzymowska

Received: 21.04.2011

Accepted: 18.05.2011

Published: 31.07.2011

Zespół nakładania astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc The overlap syndrome of asthma and chronic obstructive pulmonary disease

Klinika Pneumonologii i Alergologii KPia Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Paweł Górski
Adres do korespondencji: Jadwiga Kroczyńska-Bednarek, Klinika Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel.: 42 678 75 05, faks: 42 678 21 29, e-mail: jagoda.bednarek@poczta.fm

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Astma i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to zapalne choroby dróg oddechowych, które łączy obecność ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe podkreślane w ich definicji. Zapalenie, które leży u podłoża obu chorób, różni się jakościowo rodzajem przeważających komórek i głównych mediatorów zapalnych. Inną jest też na ogół odpowiedź na leki rozszerzające oskrzela w astmie i POChP. Pomimo tych różnic i znaczących odrębności naturalnego przebiegu, rokowania i patogenetyzacji właściwe rozpoznanie obu chorób w praktyce jest trudne, a niekiedy nawet niemożliwe z powodu nakładania się cech astmy i POChP u tego samego pacjenta. Wraz z upływem lat u części chorych na astmę dochodzi do utrwalenia się obturacji, a wielu pacjentów z POChP wykazuje istotną reaktywność oskrzeli i częściową odwracalność obturacji. Nawet profil zapalenia w ciężkiej astmie może zmieniać się na podobny do obserwowanego w POChP, a zaostrzenie POChP przebiega niejednokrotnie z większym udziałem eozynofili. Główną przyczyną takiego współwystępowania obu schorzeń (zespołu nakładania) upatruje się we wspólnych czynnikach ryzyka i fakcie, że sama astma może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia POChP. Powszechność zjawiska zmusza do wypracowania skutecznych metod zapobiegania rozwojowi zespołu nakładania, lepszego różnicowania obu chorób, a w przypadku ich współistnienia – do poszukiwania optymalnych sposobów postępowania i leczenia.

Słowa kluczowe: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zespół nakładania, zapalenie, test odwracalności, nieswoista nadreaktywność oskrzeli

Summary

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are both inflammatory respiratory diseases which links the presence of airflow limitation, that is emphasized in their definition. Underlying inflammation demonstrate a qualitatively difference in the prevailing cells and leading inflammatory mediators in each disease. Response to bronchodilators is also generally different in asthma and COPD. Despite these differences, and significant distinctness of the natural course, prognosis and pathogenesis, in clinical practice a proper diagnosis between these two conditions is often difficult to achieve and may be even impossible in some patients due to overlapping features of asthma and COPD in the same patient. Over the years, some patients with asthma becomes irreversible, and many patients with COPD show significant airway hyperreactivity and partially reversible airflow obstruction. Even the profile of inflammation in severe asthma may change similar to that observed in COPD, and exacerbations of COPD proceed with a greater participation of eosinophils. Common risk factors and the fact that asthma itself can increase the likelihood of developing COPD is considered the main reason of coexistence of both diseases (overlap syndrome). Prevalence of the phenomenon forces to develop effective methods of preventing the emergence overlap syndrome, to better differentiate the both diseases, and to search for optimal management strategies and treatment in the cases of their coexistence.

Key words: asthma, chronic obstructive pulmonary disease, overlap syndrome, inflammation, reversibility test, nonspecific bronchial hyperresponsiveness

Astma i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to najczęstsze przewlekłe schorzenia dróg oddechowych, o szerokim zasięgu społecznym. Szacuje się, że na astmę cierpi około 300 mln ludzi na świecie. POChP, stanowiąca obecnie czwartą co do częstości przyczynę zgonów, według prognoz do 2020 roku zajmie pozycję trzecią, ustępując miejsca tylko chorobom serca i mózgu. Chociaż astma i POChP mają charakter zapalny, a obecność ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe została podkreślona w ich definicjach^(1,2), obie choroby różnią się istotnie elementami patogenezы, przebiegu, rokowania i wymagają odmiennego leczenia. Mimo to niemal w każdym obszarze charakterystyki można znaleźć między nimi cechy wspólne. Obie choroby mają też podobne czynniki ryzyka. Powoduje to współistnienie cech astmy i POChP, znacznie utrudnia ustalenie ścisłego rozpoznania, a tym samym uzasadnia wprowadzenie pojęcia zespołu nakładania (*overlap syndrome*), czyli występowania u jednego pacjenta zmian typowych dla obu chorób. O zasięgu zjawiska przekonują badania epidemiologiczne, z których wynika, że częstość współistnienia astmy i POChP wzrasta z wiekiem i że ponad połowa starszych pacjentów z obturacją ma jednocześnie cechy obu chorób. W jednym z badań, przeprowadzonym wprawdzie w Nowej Zelandii, gdzie częstość astmy jest duża, stwierdzono, że astma z niecałkowicie odwracalną obturacją stanowi dominujący fenotyp obecny u 55% chorych na POChP rozpoznaną zgodnie z obowiązującymi wytycznymi ($FEV_1/FVC < 0,7$ po leku rozkurczowym; FEV_1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, FVC – natężona pojemność życiowa)⁽³⁾. Zaledwie 19% pacjentów z POChP w cytowanym badaniu miało wyłącznie klasyczne cechy przewlekłego zapalenia oskrzeli i/lub rozedmy. Dlatego w każdym przypadku POChP należy poszukiwać cech astmy.

Dowodów silnej epidemiologicznej i klinicznej więzi pomiędzy astmą i POChP dostarczyło też Tuscon Epidemiologic Study, w którym wykazano, że sama astma jest ważnym czynnikiem rozwoju POChP i aż 12-krotnie, po uwzględnieniu palenia tytoniu, zwiększa ryzyko zachorowania u dorosłych w porównaniu z osobami bez astmy⁽⁴⁾. I chociaż nie ma pewnych dowodów na to, że astma przechodzi w POChP lub jest najczęstszą jej przyczyną, w pewnych sytuacjach przebieg obu chorób może być bardzo podobny, na przykład w ciężkich zastrzeniach POChP. W praktyce klinicznej z trudnościami diagnostycznymi spotykamy się zwłaszcza u chorych na ciężką astmę z utrwaloną obturacją, palących astmatyków oraz pacjentów z POChP i potencjalnie odwracalnymi zaburzeniami przepływu powietrza, u których standardowa kliniczna i czynnościowa ocena nie daje zwykle jednoznacznego rozpoznania.

W związku z niewielką liczbą badań dotyczących współwystępowania astmy i POChP trudno dokładnie

scharakteryzować zespół nakładania. Najczęściej rozpoznaje się go przy współistnieniu zwiększonej zmienności zaburzeń przepływu powietrza u chorych z niepełną odwracalnością obturacji. Według Gibsona i wsp.⁽⁵⁾ takie właśnie kryteria świadczące o utrwaleniu ograniczenia przepływu ($FEV_1 < 80\%$ wartości należnych i $FEV_1/FVC < 0,7$ po przyjęciu leku rozkurczowego) oraz zmienności obturacji (zwiększona reaktywność na β_2 -mimetyki lub prowokację nieswoistymi czynnikami) najlepiej, obok objawów klinicznych, definiują zespół nakładania astmy i POChP.

Chociaż jednak astma może rzeczywiście występować jednocześnie z POChP, to zdaniem niektórych kompleksowa analiza obejmująca obok testów czynnościowych ocenę indukowanej płwociny czy nadreaktywności oskrzeli (NO) ujawnia często informacje pozwalające lepiej różnicować oba schorzenia⁽⁶⁾. Dlatego tak ważna jest znajomość odrębności i podobieństw astmy i POChP.

OBRAZ KLINICZNY

Podstawą rozpoznania obu schorzeń są objawy i przebieg kliniczny. Astma najczęściej rozpoczyna się wcześniej, w młodszym wieku niż POChP, którego początek przypada na ogół po 40. roku życia. Chociaż astmę uważa się za chorobę dzieci i osób młodych, jej pierwsze objawy mogą pojawić się również dopiero w okresie późnej dojrzałości lub po 65. roku życia⁽⁷⁾. Szacuje się, że dotyczy to nawet 4-8% tej grupy wiekowej, jednak kliniczne podobieństwo astmy do POChP powoduje, że w starszej populacji często nie jest ona rozpoznawana jako astma o późnym początku, lecz jako POChP. Astma zwykle współistnieje z innymi chorobami atopowymi, takimi jak alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa i spojówek czy atopowe zapalenie skóry. Klinicznie charakteryzują ją epizody świszczącego oddechu, kaszlu i duszności, nawracające spontanicznie lub pod wpływem wysiłku/ekspozycji na alergeny, występujące szczególnie w nocy i nad ranem.

Duszność wysiłkowa jest także głównym objawem POChP. Choroba rozwija się jednak powoli, podstępnie, a pierwsze objawy – najczęściej kaszel i wykrztuszanie – często są długo przez pacjentów ignorowane. W okresie zaawansowania występuje duszność spoczynkowa. POChP cechuje niejednorodność klinicznego przebiegu. W badaniu NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) znacząca część chorych nawet z ciężką obturacją nie zgłaszała żadnych skarg, a najczęściej występujące dolegliwości, takie jak świszczący oddech i duszność, pomimo zaawansowania choroby stwierdzono tylko u 64% badanych osób⁽⁸⁾.

Mimo że POChP dotyczy głównie płuc, powoduje znamienne ogólnoustrojowe następstwa, do których zalicza się przede wszystkim: zanik i dysfunkcję mięśni szkieletowych, zmniejszenie masy ciała oraz depresję.

POChP istotnie zwiększa też ryzyko wystąpienia zawału serca, choroby wieńcowej, cukrzycy, osteoporozy, zakażeń układu oddechowego, a także raka płuc. Współistnienie pozapłucnych chorób powoduje istotne zwiększenie ciężkości POChP oraz śmiertelności⁽²⁾.

W przebiegu obu schorzeń występują zaostrzenia. U chorych na astmę mają one często uchwytne przyczyny, takie jak: alergeny, zimne powietrze czy wysiłek. W POChP głównym powodem nasilenia objawów jest zakażenie dróg oddechowych.

CZYNNIKI PATOGENETYCZNE

Immunoglobuliny IgE odgrywają rolę w patogenezie obu chorób. Ich zwiększone stężenia w surowicy stwierdza się zarówno w astmie, jak i w POChP, chociaż w tej pierwszej osiągają wyższe wartości^(7,9). Chorych na astmę cechuje też większa skórna odpowiedź na powszechnie występujące alergeny wziewne⁽¹⁰⁾. Narażenie i uczulenie na alergeny jest najważniejszym czynnikiem w rozwoju astmy. W POChP funkcję taką pełni palenie papierosów – podstawowy element rozwoju i postępu choroby. Z tego powodu, chociaż nie można całkowicie kontrolować objawów POChP, można jej w pełni zapobiegać. Palenie zwykle zmienia też przebieg astmy, ponieważ wpływa na leżące u podłoża choroby procesy zapalne oraz zwiększenie NO, i jest głównym powodem podobieństwa do POChP. Powoduje zmiany geometrii dróg oddechowych związane z przerostem mięśni gładkich, hipersekrecją śluzu i właściwą dla tej ostatniej utratę przyczepów pęcherzykowych.

Chociaż w ogromnej większości przypadków POChP rozwija się u palaczy, blisko 80% palących nie ma objawów choroby. To, jak również fakt, że 15% śmiertelności związanej z POChP dotyczy osób, które nigdy nie paliły, sugeruje udział jeszcze innych czynników w patogenezie. Wymienia się tu: niedobory α 1-antyproteazy, inne nieokreślone czynniki genetyczne, zakażenia, zwłaszcza adenowirusowi, oraz zawodowe i środowiskowe narażenia na zanieczyszczenia⁽¹¹⁾. Skażenia atmosfery, infekcje układu oddechowego, palenie tytoniu to również główne – obok alergenów domowych, zewnętrznych i zawodowych – środowiskowe czynniki ryzyka astmy. Znaczenie mają ponadto: osobnicza predyspozycja genetyczna, NO, płeć oraz czynniki rasowe i etniczne. Z tego względu, w odróżnieniu od POChP, astmie nie można zapobiegać, ale można ją w pełni kontrolować, co pozwala chorym na życie bez objawów przez wiele lat.

ZAPALENIE W ASTMIE I POCHP

Odpowiedzią dróg oddechowych na wymienione bodźce i czynniki etiologiczne w obu schorzeniach jest rozwój przewlekłego zapalenia. Badania patomorfologiczne, skład mediatorów i cytokin biorących w nim udział

wskazują, że astma i POChP to dwie odmienne jednostki. W astmie jest ono głównie związane z aktywnością eozynofiliów, ale ważną rolę odgrywają w nim również limfocyty, z przewagą podtypu CD4, i komórki tuczne, które ulegają pobudzeniu i uwalniają histaminę, interleukiny 4, 5, 13 (IL-4, IL-5, IL-13), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) oraz prostaglandyny i leukotrieny cysteinylowe odpowiedzialne za regulację procesów zapalnych.

Inny jest komórkowy skład nacieku zapalnego w POChP. Udział eozynofiliów, których liczba zwiększa się głównie w okresach zaostrzeń choroby, jest w nim niewielki i w odróżnieniu od astmy nie dochodzi do degranulacji komórek i wzrostu ekspresji IL-5. Również mastocyty odmiennie niż w astmie nie ulegają aktywacji w POChP. Dominujący element zapalenia stanowią tu makrofagi i granulocyty obojętnochłonne⁽¹²⁾. Liczba makrofagów w drogach oddechowych, miąższu płuc, popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (*bronchoalveolar lavage*, BAL) oraz płwocinie chorych na POChP jest 5-10-krotnie, a u pacjentów z rozedmą nawet 25 razy większa niż u zdrowych palaczy i koreluje z ciężkością choroby. Aktywowane dymem papierosa makrofagi uwalniają zapalne mediatory, takie jak: czynnik martwicy nowotworu α (*tumour necrosis factor* α , TNF- α), IL-8, białko chemotaktyczne monocytów (*monocyte chemotactic protein-1*, MCP-1), leukotrien B₄ (LTB₄) i reaktywne rodniki tlenu. Obok neutrofilów uwalniających destrukcyjne katepsyny i elastazę są też źródłem metaloproteinazy 2, 9 i 12 (MMP-2, MMP-9, MMP-12) oraz katepsyny K, L i S⁽¹³⁾. W POChP dochodzi też do napływu limfocytów T, ale dotyczy to głównie cytotoksycznych komórek CD8+, których liczba w drogach oddechowych oraz miąższu płuc chorych koreluje z nasileniem uszkodzenia pęcherzyków i ciężkością obturacji^(11,14). Ważnym czynnikiem nasilającym proces zapalny w POChP jest również stres oksydacyjny oraz zaburzenie równowagi układu proteazy-antyproteazy, które odpowiada za niszczenie włókien elastycznych, zmniejszanie sprężystości płuc i rozwój rozedmy.

W obu schorzeniach zapalenie wyprzedza pierwsze objawy choroby^(15,16). Stwierdza się je w astmie łagodnej, nawet bez dolegliwości klinicznych czy zaburzeń czynnościowych i u bezobjawowych palaczy, u których napływ komórek zapalnych obejmuje też drobne drogi oddechowe, co potwierdza ocena resekowanych fragmentów płuca takich osób⁽¹⁶⁾. Różnice w charakterystyce zapalenia astmy i POChP występują nawet u chorych z podobnym nasileniem zaburzeń czynnościowych. Fabbri i wsp.⁽¹⁷⁾, badając pacjentów z utrwalonym ograniczeniem przepływu bez znaczącej reaktywności na lek rozkurczowy, wykazali, że chorzy z wywiadem POChP mieli zwiększony odsetek neutrofilów w indukowanej płwocinie i BAL, podczas gdy u chorych na astmę zarówno we krwi obwodowej, jak i BAL czy wycinkach

śluzówki oskrzeli dominowały nacieki eozynofilowe. Towarzyszył im zwiększony odsetek limfocytów z przewagą komórek CD4+, natomiast w grupie POChP stosunek CD4+/CD8+ był zmniejszony⁽¹⁷⁾.

Astma i POChP mogą się jednak upodabniać do siebie, czego przykładem jest skurczowy fenotyp POChP i astma palaczy. Chorzy na astmę palący papierosy mają przesunięcie profilu zapalenia z eozynofilowego na neutrofilowy, co wpływa na kliniczny przebieg choroby i odpowiedź na leczenie – oporność na glikokortykosteroidy (GKS). Palenie zwiększa całkowitą liczbę komórek i odsetek neutrofilów w indukowanej płwocinie, jak wykazali Boulet i wsp.⁽¹⁸⁾, a przez nasilenie apoptozy pobudzonych komórek zawartym w dymie tlenkiem azotu zmniejsza udział eozynofilów w nacieku zapalnym chorych na astmę^(6,19). Również Dima i wsp.⁽⁶⁾ udowodnili, że w przypadkach, które mogą prowadzić do nakładania się cech astmy i POChP, odrębności zapalenia obu chorób zacierają się. Badani przez nich pacjenci z POChP i odwracalnością obturacji mieli liczbę neutrofilów i eozynofilów w indukowanej płwocinie porównywalną z palącymi astmatykami. A chociaż stężenie IL-8 i TNF- α w surowicy w tej podgrupie astmy było mniejsze niż w POChP, to w odniesieniu do IL-8 istotnie przewyższało wartości obserwowane u niepalących chorych na astmę⁽⁶⁾. Nawet histopatologiczna ocena wycinków oskrzeli, jak wynika z analizy Bourdina i wsp.⁽²⁰⁾, często nie pozwala na jednoznaczne różnicowanie obu schorzeń z powodu podobieństwa nacieku zapalnego u chorych z klinicznymi rozpoznaniem astmy lub POChP. W ich badaniach częstość występowania eozynofilów w ocenie różnych patologów w astmie wahała się od 11 do 37% i była taka sama jak w POChP, gdzie wynosiła od 13 do 41%. Mimo że autorzy nie wykluczają istnienia swoistych zmian histopatologicznych dla obu schorzeń, wyniki ich analizy przeprowadzonej w rzeczywistych warunkach klinicznych dość mocno wspierają tak zwaną hipotezę holenderską – *Dutch hypothesis*, która zakłada, że astma, przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedma płuc są różnymi formami ekspresji tej samej jednostki chorobowej, nazwanej przez jej twórcę *chronic non-specific lung disease*.

Ponieważ zwiększony odsetek granulocytów obojętnochłonnych u palących astmatyków w cytowanym badaniu Dimy i wsp.⁽⁶⁾ odwrotnie korelował ze stopniem poprawy FEV₁, autorzy sądzą, że to właśnie zapalenie neutrofilowe odpowiada głównie za utrwalenie obturacji w astmie palaczy. Potwierdzają to także wcześniejsze obserwacje dotyczące związku pomiędzy zwiększoną neutrofiliją dróg oddechowych i mniejszą spoczynkową wartością wskaźnika FEV₁ oraz jego zmianą pod wpływem leku rozkurczowego u chorych na astmę⁽²¹⁾. Neutrofile mogą wywoływać zwężenie dróg oddechowych wtórnie do hipersekrecji śluzu, pośrednio przez wytwarzanie neutrofilowej elastazy lub bezpośrednio na drodze interakcji między neutrofilem a komórką kubkową.

ROLA OBWODOWYCH DRÓG ODDECHOWYCH W ASTMIE I POChP

W POChP zapalenie obejmuje przede wszystkim obwodowe drogi oddechowe oraz miąższ płuc. We wczesnych okresach choroby ograniczenie przepływu powietrza także dotyczy głównie oskrzeli o przekroju mniejszym niż 2 mm (tzw. *small airways*) i ściśle koreluje z ich zmianami morfologicznymi, takimi jak: zaleganie śluzu, zapalenie i włóknienie okołoskrzelikowe^(22,23). Również Hogg i wsp.⁽²⁴⁾ wykazali, że u palaczy i chorych na POChP dystalny odcinek dróg oddechowych jest głównym miejscem zwiększenia oporu. Stwierdzili też istnienie silnej korelacji pomiędzy nasileniem zmian zapalnych małych oskrzeli a ciężkością obturacji i przebiegu POChP. Badania autopsyjne potwierdzają, że nawet u chorych na łagodną POChP opór małych dróg jest 4-krotnie większy niż u osób zdrowych. W umiarkowanej do ciężkiej postaci choroby zmiany całkowitego oporu płuc niemal w całości zależą od zwiększenia oporu oskrzeli obwodowych.

Również w astmie już w latach 90. wykazano, że obwodowe drogi oddechowe nie są „strefą ciszy”, ale aktywnie przyczyniają się do zwiększenia NO i wzrostu oporu dla przepływu powietrza. Doświadczalnie udowodniono, że skurczowa odpowiedź izolowanych mięśni gładkich małych oskrzeli zarówno na bodźce swoiste (alergen), jak i nieswoiste (acetylocholinę) jest większa niż centralnych dróg oddechowych, a różnice te są bardziej zauważalne, gdy NO mierzy się w warunkach *in vivo*⁽²⁵⁾. Również ocena biopatatów i resekowanych fragmentów płuca dowodzi, że właściwe dla astmy eozynofilowo-limfocytarne zapalenie obejmuje równomiernie wszystkie oskrzela i miąższ płuc⁽²⁶⁾. Liczba pobudzonych eozynofilów jest nawet większa w oskrzelach obwodowych niż w centralnych, dlatego Hamid⁽²⁷⁾ sądzi, że zmiany zapalne są bardziej nasilone w tym odcinku układu oddechowego. Zapalenie obwodowych oskrzeli odgrywa też ważną rolę w patogenezie astmy nocnej. Potwierdzają to badania Krafra i wsp.⁽²⁸⁾, którzy w materiale z biopsji przezoskrzelowej znaleźli zwiększoną liczbę eozynofilów, ale tylko w wycinkach dalszych oskrzeli i płuc pobranych od chorych na astmę nocną. Stwierdzili też odwrotną zależność pomiędzy liczbą limfocytów CD4+ i eozynofilów EG2+ w badanych tkankach a wartościami FEV₁ oznaczonymi u tych chorych nad ranem⁽²⁸⁾.

ZABURZENIA STRUKTURALNE

Następstwem przewlekłego zapalenia w astmie i POChP są nieodwracalne zmiany strukturalne dróg oddechowych (ang. *remodeling*). Polegają one na obrzęku ściany, przebudowie składników tkanki łącznej z odkładaniem się kolagenu i proteoglikanów pod błoną podstawną, przeroście i rozroście komórek mięśni

gładkich, włóknieniu oraz tworzeniu nowych naczyń w unaczynieniu oskrzeli. Nasilenie tych procesów nie jest jednakowe w obu schorzeniach. Różnice dotyczą uszkodzenia nabłonka z jego defragmentacją i złuszczeniem oraz wczesnego pogrubienia warstwy siateczkowej błony podstawnej, które przede wszystkim charakteryzują chorych na astmę⁽²⁰⁾. Znajdowano je także u chorych na POChP, ale tylko z dominującym eozynofilowym profilem zapalenia. W astmie stwierdza się też wybitny rozwój mięśniówki i nowotworzenie naczyń. Dla POChP bardziej typowe są zwłóknienie okołoskrzelowe, zerwanie przyczepów pęcherzykowych, destrukcja naczyń, w mniejszym stopniu pogrubienie mięśniówki. Zmiany w nabłonku mają charakter metaplastji⁽²⁰⁾.

Przebudowa ściany dróg oddechowych zaczyna się we wczesnych okresach POChP. Amin i wsp.⁽¹⁶⁾ znajdowali zmiany w błonie podstawnej i nabłonku już w wycinkach oskrzeli pobranych od bezobjawowych palaczy. Podobnie w astmie depozycję kolagenu w warstwie siateczkowej i proliferację fibroblastów stwierdzano nawet 4 lata przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby⁽¹⁵⁾.

Opisane zmiany strukturalne stanowiące skutek zapalenia i mechanizmów naprawczych płuc są odpowiedzialne za powstanie nieodwracalnej obturacji oskrzeli w POChP⁽¹¹⁾. Dodatkowym elementem jest tu utrata właściwości sprężystych płuc związana z enzymatyczną destrukcją mięszu, zmniejszeniem ilości włókien elastycznych i ciśnienia przepływu, które nasilają zapadanie się dróg oddechowych w czasie wydechu. Zwiększenie grubości ściany dróg oddechowych i biochemiczne zmiany tkanek właściwe dla remodelingu, zwłaszcza odkładanie się kolagenu w warstwie podnabłonkowej i kwasu hialuronowego wokół i wewnątrz mięśni gładkich, mogą przyczyniać się też do zwiększenia sztywności dróg oddechowych i utrwalenia się obturacji w astmie⁽²⁹⁾. Chorzy, zwłaszcza na jej ciężką postać, mają wyraźne elementy przebudowy z pogrubieniem przydanki, błony podśluzowej, warstwy mięśniowej i siateczkowej błony podstawnej oraz włóknieniem podnabłonkowym nawet w oskrzelach obwodowych⁽³⁰⁾. Zmiany te odpowiadają za zwiększenie oporu i reaktywności tej części drzewa oskrzelowego w astmie.

PATOFIZJOLOGICZNE CECHY ASTMY I POChP

Pacjenci z astmą mają zwykle prawidłową lub co najwyżej łagodnie upośledzoną czynność płuc. Częstość zaburzeń wentylacji wzrasta jednak z wiekiem i według Cardiovascular Health Study aż 40% starszych chorych na astmę może wykazywać obturację⁽³¹⁾. Roczne tempo spadku FEV₁ jest w astmie podobne jak u osób zdrowych, ale również zwiększa się z wiekiem i w grupach starszych pacjentów osiąga wartości zbliżone

do chorych na POChP, z podwojeniem spadku wskaźnika z około 30 do prawie 60 ml/rok⁽³²⁾. U Zagdańskiej i wsp.⁽³³⁾ spadek ten wynosił 60 ml rocznie u niepalących chorych na astmę z ujemną próbą rozkurczową i 70 ml w grupie palaczy z POChP.

W astmie ograniczenie przepływu powietrza jest wynikiem zapalenia dużych i małych dróg oddechowych z towarzyszącym nacieczeniem mięszu płucnego i ma na ogół charakter odwracalny, choć nie zawsze. Nawet w starszym wieku zdecydowana większość chorych zachowuje odwracalność obturacji. W badaniach Sin i wsp.⁽⁷⁾ dotyczyło to 65% takich chorych, a tylko u 35% byłych palaczy zaburzenia miały charakter utrwalony. Raport GINA (Global Initiative for Asthma) podkreśla jednak, że wielu chorych, szczególnie leczonych, nie wykazuje odwracalności przy każdym pomiarze, a u części pacjentów z długim wywiadem astmy wskutek zmian strukturalnych dochodzi do trwałych ograniczeń przepływu⁽¹⁾.

W POChP obturacja zależy nie tylko od choroby dróg oddechowych, lecz także od zniszczenia mięszu (rozedy), jakkolwiek udział tych dwóch procesów jest różny u poszczególnych chorych (różne fenotypy). To ograniczenie przepływu powietrza ma zwykle charakter przewlekły, postępujący i jest niecałkowicie odwracalne, chociaż także w tej grupie wynik próby rozkurczowej może być dodatni i nie koreluje z postępowaniem choroby⁽²⁾. Według Calverleya i wsp.⁽³⁴⁾ dotyczy to nawet 23% do 42% chorych na POChP. Odwracalność obturacji w POChP kojarzy się najczęściej ze zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu i eozynofilią w indukowanej płwocinie⁽³⁵⁾.

Według większości badaczy niejednorodność odpowiedzi na β₂-mimetyki, obok małej wartości różnicującej samej próby rozkurczowej, jest główną przyczyną trudności w odróżnieniu astmy od POChP i rozpoznawania zespołu nakładania. Odmienny pogląd prezentują Rathod i wsp.⁽⁹⁾, według których nawet jeśli część chorych na POChP wykazuje odwracalność, jaką obserwuje się w astmie i na odwrót, to badanie poprawy wskaźników po leku rozkurczowym pozwala na różnicowanie obu schorzeń, ponieważ odwracalność obturacji znamienne częściej dotyczy pacjentów z astmą niż chorych na POChP. Również procentowa zmiana wskaźnika FEV₁ jest istotnie większa w astmie niż w POChP. W badaniach autorów wśród chorych na astmę odwracalność występowała 3-krotnie częściej niż niepełna odwracalność, podczas gdy w grupie POChP stwierdzono ją zaledwie u 16% chorych⁽⁹⁾.

Nadreaktywność oskrzeli (NO) jest najbardziej charakterystyczna dla astmy i dotyczy wszystkich pacjentów z jej czynną postacią, chociaż rzadziej występuje też u chorych na POChP⁽³⁶⁾. Wykazuje jednak istotne różnice w obu schorzeniach. W POChP cecha ta zasadniczo zależy od wyjściowego zwężenia oskrzeli⁽³⁷⁾. Zaobserwowano też, że stanowi ważny i niezależny na-

wet od zmiany statusu palenia czynnik ryzyka progresji zaburzeń wentylacji⁽³⁸⁾. Pozwala przewidzieć spadek FEV₁, a im jest cięższa, tym ubytek wartości wskaźnika jest szybszy, zwłaszcza u czynnych palaczy⁽³⁸⁾. Dlatego sama choroba i właściwe dla niej ograniczenie przepływu powietrza prowadzą do rozwoju NO lub zwiększają już istniejącą. W astmie z kolei NO wyprzedza obturację i nie koreluje z parametrami czynnościowymi, ale im jest cięższa, tym większe są nasilenie objawów i szybszy spadek FEV₁. Stopień NO wyznacza też w astmie potrzebę leczenia, ale im większa NO, tym mniejsza jest odpowiedź FEV₁ na wziewne GKS⁽²⁹⁾.

Odmienności dotyczą też odpowiedzi na prowokację poszczególnymi czynnikami. Tylko połowa chorych na POChP i wszyscy pacjenci z astmą w badaniu Yanga i Lina⁽³⁷⁾ odpowiedzieli skurczem oskrzeli na metacholinę, a dawka potrzebna do wywołania tej reakcji w POChP znacząco przewyższała użytą w astmie. Zaledwie 10% cierpiących na POChP odpowiada na hiperwentylację zimnym powietrzem w porównaniu z 96% astmatyków. Z kolei w podgrupach astmy i POChP, które mogą prowadzić do fenotypów nakładania, czyli palących astmatyków i chorych na POChP z odwracalnością obturacji, Dima i wsp.⁽⁶⁾, oceniając wyniki badań NO, nie znaleźli różnic ani w częstości występowania pozytywnych i negatywnych prowokacji, ani w dawkach i stężeniach czynników kurczących oskrzela, które w obu badanych grupach były zbliżone.

Również Fabbri i wsp.⁽¹⁷⁾ wykazali, że spirometria i badanie NO nie pozwalają w sposób pewny odróżnić obu chorób u pacjentów z utrwaloną obturacją oskrzeli. Ponieważ jednak cechą POChP są mniejsze wartości tętniczej prężności tlenu (PaO₂) i pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (*diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*, DLCO), uzupełnienie badania czynnościowego tymi pomiarami lepiej pozwala określić kliniczny fenotyp chorego. I tak POChP cechuje większa hipoksemia, a część chorych może mieć hiperkapnię, która na ogół nie występuje w astmie. DLCO, która stanowi ważny wskaźnik do obserwacji POChP, w astmie pozostaje na ogół prawidłowa lub nawet zwiększa się⁽³⁹⁾ z powodu związanego z „przeciążeniem” płuc wzrostu objętości krwi w łożysku naczyń włosowatych. Charakterystyczne zmiany wskaźników objętości w POChP to zwiększenie TLC (*total lung capacity*) z powodu hiperinflacji i RV (*residual volume*) zależne od zapadania się obwodowych oskrzeli we wczesnej fazie wydechu. VC (*vital capacity*) oraz IC (*inspiratory capacity*) ulegają zmniejszeniu. Takie zmiany wskaźników objętości na ogół nie dotyczą pacjentów ze stabilną astmą, ale u chorych z długim wywiadem często z powodu ograniczenia przepływu obwodowego także dochodzi do zwiększenia RV i zmniejszenia VC oraz IC⁽³⁹⁾. Mitsunobu i wsp.⁽⁴⁰⁾ stwierdzili istotnie zwiększony wskaźnik% RV i zmniejszenie wartości DLCO u palących chorych na astmę. Zwykle jednak wartości DLCO

są znacząco mniejsze, a wzrost wskaźników objętościowych (RV, FRC) większy w POChP niż w astmie, nawet przy porównywalnych wartościach FEV₁⁽⁷⁾.

PODSUMOWANIE

Współczesne definicje nadal podkreślają dużą podatność na leczenie i odwracalność obturacji w astmie oraz utrwalenie zwięźnia dróg oddechowych niereagujące na leczenie w POChP, choć wiadomo, że może występować znaczne nakładanie się klinicznych cech właściwych dla obu schorzeń u jednego pacjenta. I chociaż późniejszy wiek pojawienia się objawów, obecność „rozdecia” czy zaburzeń pojemności dyfuzyjnej czynią rozpoznanie POChP bardziej prawdopodobnym, tak jak wywiad atopii przemawia za astmą, zwłaszcza jeśli występuje w młodym wieku, to w praktyce rozpoznanie różnicowe w oparciu o kryteria kliniczne i czynnościowe oraz ostateczną klasyfikację tych zaburzeń jest często bardzo trudne. Nawet patologiczna ocena nie daje możliwości ich ścisłego rozpoznania, co ma duże znaczenie z uwagi na odrębności postępowania. W astmie najskuteczniejsze jak dotąd są GSK, a pozostałe leki kontrolujące, takie jak: leki przeciwleukotrienowe, skojarzenie długo działających β₂-mimetyków z GSK, preparaty teofiliny i anty-IgE, stanowią jedynie ich uzupełnienie. Inaczej w POChP, gdzie nie udowodniono korzystnego wpływu GSK, leczenie ukierunkowane jest przede wszystkim na zwalczanie objawów, a jego podstawą są leki rozszerzające oskrzela.

Wypracowanie skutecznych algorytmów postępowania u chorych z zespołem nakładania wymaga dalszych badań. W szczególności nadal nie wiemy, co sprawia, że niektórzy chorzy na astmę mają kliniczne cechy niedające się odróżnić od POChP, i czy osoby te powinny być leczone inaczej niż pacjenci z wczesnym początkiem astmy atopowej. Jakie badanie, obok poprawy wskaźnika FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, może zwiększyć wartość różnicującą spirometrii? Dlaczego i kiedy POChP staje się zaburzeniem systemowym o wielonarządowym umiejscowieniu, a astma nie? Udzielenie odpowiedzi na te pytania oraz określenie, w jakim stopniu wczesne leczenie i optymalizacja postępowania w astmie przeciwdziałają progresji choroby w POChP, a także znalezienie genetycznych markerów indywidualnej podatności do określonych fenotypów choroby płuc wymagają dalszych badań, zwłaszcza starszej populacji.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Global Initiative for Asthma (GINA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention: NHLBI/WHO workshop report. 2002. NIH Publication report: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood

- Institute, Bethesda 2002: 1-116. Publication No. 02-3659. Last Update 2008. Adres: www.ginasthma.com.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: NHLBI/WHO workshop report. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda 2001. Publication No. 2701: 1-108. Last Update 2008. Adres: www.goldcopd.com.
 3. Marsh S.E., Travers J., Weatherall M. i wsp.: Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax* 2008; 63: 761-767.
 4. Silva G.E., Sherrill D.L., Guerra S., Barbee R.A.: Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126: 59-65.
 5. Gibson P.G., Simpson J.L.: The overlap syndrome of asthma and COPD what are its features and how important is it? *Thorax* 2009; 64: 728-735.
 6. Dima E., Rovina N., Gerassimou C. i wsp.: Pulmonary function tests, sputum induction, and bronchial provocation tests: diagnostic tools in the challenge of distinguishing asthma and COPD phenotypes in clinical practice. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2010; 5: 287-296.
 7. Sin B.A., Akkoca Ö., Saryal S. i wsp.: Differences between asthma and COPD in the elderly. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2006; 16: 44-50.
 8. Mannino D.M., Gagnon R.C., Petty T.L., Lydick E.: Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 1683-1689.
 9. Rathod V.P., Kapoor P., Pillai K.K., Khanam R.: Assessment of asthma and chronic obstructive pulmonary disorder in relation to reversibility, IgE, eosinophil, and neutrophil count in a University Teaching Hospital in South Delhi, India. *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2010; 2: 337-340.
 10. Sitkauskienė B., Sakalauskas R., Malakauskas K., Lötval J.: Reversibility to a β_2 -agonist in COPD: relationship to atopy and neutrophil activation. *Respir. Med.* 2003; 97: 591-598.
 11. Murărescu E.D., Mitrofan E.C., Mihailovici M.S.: Chronic obstructive pulmonary disease in a new concept. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2007; 48: 207-214.
 12. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A.: Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 672-688.
 13. Churg A., Wang R.D., Tai H. i wsp.: Macrophage metalloelastase mediates acute cigarette smoke-induced inflammation via tumor necrosis factor- α release. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1083-1089.
 14. O'Shaughnessy T.C., Ansari T.W., Barnes N.C., Jeffery P.K.: Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8⁺ T lymphocytes with FEV₁. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 852-857.
 15. Pohunek P., Warner J.O., Tarziková J. i wsp.: Markers of eosinophilic inflammation and tissue re-modelling in children before clinically diagnosed bronchial asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005; 16: 43-51.
 16. Amin K., Ekberg-Jansson A., Löfdahl C.G., Venge P.: Relationship between inflammatory cells and structural changes in the lungs of asymptomatic and never smokers: a biopsy study. *Thorax* 2003; 58: 135-142.
 17. Fabbri L.M., Romagnoli M., Corbetta L. i wsp.: Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 418-424.
 18. Boulet P.L., Lemiere C., Archambault F. i wsp.: Smoking and asthma. Clinical and radiological features, lung function, and airway inflammation. *Chest* 2006; 129: 661-668.
 19. Chalmers G., MacLeod K., Thomson L. i wsp.: Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest* 2001; 120: 1917-1922.
 20. Bourdin A., Serre I., Flamme H. i wsp.: Can endobronchial biopsy analysis be recommended to discriminate between asthma and COPD in routine practice? *Thorax* 2004; 59: 488-493.
 21. Shaw D.E., Berry M.A., Hargadon B. i wsp.: Association between neutrophilic airway inflammation and airflow limitation in adults with asthma. *Chest* 2007; 132: 1871-1875.
 22. Cosio M., Ghezzi H., Hogg J.C. i wsp.: The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N. Engl. J. Med.* 1978; 298: 1277-1281.
 23. Sutherland E.R., Martin R.J.: Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: comparisons with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 819-827.
 24. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. i wsp.: The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2645-2653.
 25. Wegner E.M., Bleecker E.R., Permutt S., Liu M.C.: Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 447-452.
 26. Corren J.: Small airways disease in asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2008; 8: 533-539.
 27. Hamid Q.A.: Peripheral inflammation is more important than central inflammation. *Respir. Med.* 1997; 91 suppl. A: 11-12.
 28. Kraft M., Djukanovic R., Wilson S. i wsp.: Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1505-1510.
 29. Postma D.S., Kerstjens H.A.M.: Characteristics of airway hyperresponsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: S187-S192.
 30. Contoli M., Bousquet J., Fabbri L.M. i wsp.: The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. *Allergy* 2010; 65: 141-151.
 31. Bellia V., Battaglia S., Catalano F. i wsp.: Aging and disability affect misdiagnosis of COPD in elderly asthmatics: the SARA study. *Chest* 2003; 123: 1066-1072.
 32. Sutherland E.R.: Outpatient treatment of chronic obstructive pulmonary disease: comparisons with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 715-724.
 33. Zagdańska R., Grzelewska-Rzymowska I.: FEV₁ after three years of observations in patients with bronchial asthma and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2005; 73: 142-147.
 34. Calverley P.M., Burge P.S., Spencer S. i wsp.: Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 659-664.
 35. Papi A., Romagnoli M., Baraldo S. i wsp.: Partial reversibility of airflow obstruction and increased NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1773-1777.
 36. Kraft M.: Asthma and chronic obstructive pulmonary disease exhibit common origins in any country! *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 238-240.
 37. Yang S.C., Lin B.Y.: Comparison of airway hyperreactivity in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Chang Gung Med. J.* 2010; 33: 515-523.
 38. Tashkin D.P., Altose M.D., Connett J.E. i wsp.: Methacholine reactivity predicts changes in lung function over

- time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1802-1811.
39. Mishima M.: Physiological differences and similarities in asthma and COPD – based on respiratory function testing. *Allergol. Int.* 2009; 58: 333-340.
40. Mitsunobu F., Ashida K., Hosaki Y. i wsp.: Influence of long-term cigarette smoking on immunoglobulin E-mediated allergy, pulmonary function, and high-resolution computed tomography lung densitometry in elderly patients with asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2004; 34: 59-64.

III Ogólnopolski Zjazd „Radiologia w neonatologii” 7-8 października 2011 r., Cedzyna k. Kielc

Komitet naukowy i organizacyjny Zjazdu tworzą:

Przewodnicząca Komitetu Naukowego i Organizacyjnego:

Prof. dr hab. n. med. Maria K. Kornacka

Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Wiceprzewodniczący Komitetu Naukowego i Organizacyjnego:

Dr n. med. Michał Brzewski

Zakład Radiologii Pediatrycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Tematy wiodące Zjazdu:

- Kaniule, cewniki, rurki intubacyjne a noworodek – algorytmy postępowania, powikłania i zapobieganie
 - Problemy endokrynologiczne w neonatologii i radiologii
- Wskazania do badań rezonansu magnetycznego i tomografii wielorządowej u noworodków
 - Ciało modzelowate i mózdzek – struktury stale mało poznane – rozwój i patologia
- Trudności w diagnostyce zaburzeń drożności przewodu pokarmowego u noworodków – sesja interaktywna
 - PDA – trudności diagnostyczne, kwalifikacyjne, kwalifikacja do zamknięcia

Więcej informacji na stronie www.grupamedica.pl

Biuro organizacyjne Zjazdu:



Grupa Medica s.c.

ul. Pomorska 40

91-408 Łódź

tel.: 42 630 01 88

faks: 42 630 07 74

biuro@grupamedica.pl

www.grupamedica.pl