

# Drobne drogi oddechowe w astmie

**Dr hab. n. med. prof. UJ  
Grażyna Bochenek**

Klinika Pulmonologii II Katedra  
Chorób Wewnętrznych  
Collegium Medicum UJ

Kierownik Kliniki:  
Prof. dr hab. n. med.  
Ewa Niżankowska-Mogilnicka

Kierownik Katedry:  
Prof. dr hab. n. med.  
Jacek Musia

## D I A G N O S T Y K A

### The role of small airways in asthma

#### S U M M A R Y

Bronchial asthma is chronic inflammatory disease, in which inflammation comprises the whole bronchial tree; both large and small airways. The term small airways applies to the bronchi below the seventh generation with diameter smaller than 2 mm. A body of evidence indicates that in asthmatic patients in whom asthma runs with airflow obstruction peripheral airways are responsible for the total pulmonary resistance. The pathological studies on small airways derived from autopsy tissue collected in patients with acute fatal asthma and from lung biopsies performed in patients with severe asthma revealed that intensive inflammatory process took place not only in large but also in small airways. The difficulties with the assessment of small airways in asthma comes from their relative anatomical inaccessibility and the lack of one, universally accepted diagnostic approach established as a gold standard. For these purposes pulmonary function test, forced oscillations, nitrogen washout test and imaging are used. All of them measure indirectly airflow limitation in distal airways. Due to increasing knowledge on the substantial role of small airways in asthma, inhalation systems have been developed generating ultra-fine particle aerosols that are able to penetrate this compartment of respiratory system.

Astma oskrzelowa jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, w której proces zapalny toczy się całym drzewie oskrzelowym; zarówno w dużych jak i w drobnych oskrzelach. Jako drobne (obwodowe) drogi oddechowe (ang. small airways) określa się oskrzela poniżej siódmej generacji, których wewnętrzna średnica nie przekracza 2 mm. Obecnie wiadomym jest, że u chorych na astmę przebiegającą z obturacją, obwodowe drogi oddechowe są w głównej mierze odpowiedzialne za całkowity opór dróg oddechowych. Badania patomorfologiczne drobnych oskrzeli pochodzące z badań autopsyjnych tkanki płucnej lub też z biopsji płuc wykonanych u chorych na ciężką astmę wykazały, że w tym odcinku dróg oddechowych, a nie tylko w dużych oskrzelach, toczy się intensywny proces zapalny. Trudności w ocenie drobnych dróg oddechowych w astmie wynikają z ich ograniczonej, anatomicznej dostępności do badań, a także z braku w chwili obecnej jednej metody diagnostycznej uznanej za „złoty standard”. W tym celu wykorzystywane

**są badania czynności płuc, oscylometria, testy wypłukiwania azotu, metody obrazowe, które w sposób pośredni mierzą ograniczenie przepływu powietrza w obwodowych odcinkach dróg oddechowych. Ze względu na coraz większą wiedzę na temat istotnej roli drobnych oskrzeli w patogenezie astmy, stworzono systemy inhalacyjne generujące cząstki aerozoli o odpowiednio małym rozmiarze, które są w stanie wnikać do tej części dróg oddechowych.**

Bochenek G.: Drobne drogi oddechowe w astmie. *Alergia*, 2013, 3: 6-10



Astma oskrzelowa jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, w której proces zapalny toczy się całym drzewie oskrzelowym, a więc zarówno w dużych jak i w drobnych drogach oddechowych. Rolę drobnych dróg oddechowych w patogenezie astmy sygnalizowano już wiele lat temu, jednakże dokładne poznanie tego zagadnienia było ograniczone poprzez trudności techniczne związane z dotarciem do tego obszaru układu oddechowego.

Jako drobne drogi oddechowe (ang. small airways) określa się oskrzela, których wewnętrzna średnica nie przekracza 2 mm, i które nie posiadają ściany chrzęstnej [1]. Są to zazwyczaj oskrzela poniżej siódmej generacji, a więc obwodowe.

Z racji swojej budowy ulegają one łatwo zapadaniu, np. podczas forsownego wydechu czy też skurczu mięśni gładkich ich ściany. Ponieważ objętość i powierzchnia płuc zwiększa się wraz ze wzrostem generacji oskrzeli, z teoretycznego punktu widzenia obwodowe drogi oddechowe powinny tylko w niewielkim stopniu odpowiadać za całkowity opór dróg oddechowych. Odnosi się to jednak tylko do zdrowych płuc, w których udział obwodowych dróg oddechowych w całkowitym oporze dróg oddechowych wynosi poniżej 10% [2]. Z tego też względu w przeszłości uważano, że astma jest chorobą dotyczącą głównie dużych (centralnych) dróg oddechowych, a drobne drogi oddechowe nazywano „strefą spokoju” (ang. quiet zone) [3]. Badania lat następnych wykazały jednak, że u chorych na astmę przebiegającą z obturacją drzewa oskrzelowego opór obwodowy wzrasta o wiele bardziej niż opór centralny, sugerując tym samym, że to właśnie obwodowe drogi oddechowe są w głównej mierze odpowiedzialne za całkowity opór dróg oddechowych (w 50-90%) [4, 5].

Obwodowe drogi oddechowe uważane są również za ważny odcinek oskrzeli związany z ich nadreaktywnością. Badania eksperymentalne in vitro przeprowadzone z wykorzystaniem mięśni gładkich izolowanych z oskrzeli zwierząt i ludzi wykazały większą odpowiedź skurczową drobnych oskrzeli, w porównaniu z dużymi oskrzelami, na bodźce zarówno niespecyficzne (acetylocholina) [6] jak i specyficzne (alergen) [7].

Badania eksperymentalne in vivo z użyciem bronchoskopu zaklinowanego w oskrzelach obwodowych wykazały, że nadreaktywność drobnych oskrzeli na metacholinę była zdecydowanie większa u chorych na astmę w porównaniu z osobami zdrowymi [8].

## Patologia drobnych dróg oddechowych w astmie

U osób zdrowych drobne, przewodzące drogi oddechowe mają cienką ścianę i stwarzają mały opór dla przepływu powietrza. U chorych na astmę zmiany patologiczne, takie jak nadmiar śluzu, pogrubienie zapalne ściany oskrzeli, zapadanie się ścian oskrzeli wskutek utraty tkanki włóknistej zrębu, powodują znaczne zmniejszenie światła oskrzeli. Jeżeli uwzględnimy, że opór wzrasta odwrotnie proporcjonalnie do czwartej potęgi promienia

światła dróg oddechowych, łatwo jest wyobrazić sobie jakie to ma znaczenie w generowaniu oporu w drobnych drogach oddechowych.

Większość badań patologicznych dotycząca drobnych oskrzeli pochodzi z badań autopsyjnych, a więc z badań tkanki płucnej pobranej od zmarłych z powodu ciężkiego ataku astmy [9, 10, 11] lub też z biopsji płuc i ściany oskrzeli wykonanych podczas bronchoskopii u chorych na ciężką astmą [12]. W badaniach tych stwierdzono rozległe pozatykanie światła przez wysięk zapalny o charakterze gęstego śluzu oraz hyperplazję komórek gruczołowych nabłonka zarówno dużych jak i drobnych oskrzeli [13]. Pogrubienie ściany oskrzeli ze wzrostem masy komórek mięśni gładkich i naciekami komórkowymi złożonymi z limfocytów T i eozynofilów również dotyczyło dużych i drobnych oskrzeli [14].

Badania tego typu wykazały, że ściana zewnętrzna drobnych oskrzeli była głównym miejscem toczącego się zapalenia, głównie z udziałem eozynofilów [15]. Zapalenie obejmowało również przylegające do tych oskrzeli pęcherzyki płucne oraz tkankę okołonaczyniową [16]. Rezultatem tego była utrata przylegania pęcherzyków płucnych do ściany oskrzeli i w efekcie, przedwczesne zapadanie się obwodowych dróg oddechowych [17].

Chociaż wiadomo, że zapalenie i remodeling dróg oddechowych są znacznie nasilone w drobnych oskrzelach u chorych, którzy zmarli z powodu ataku astmy, jak również u chorych z ciężką, niekontrolowaną astmą, to brakuje danych patomorfologicznych na ten temat dotyczących chorych z łagodną i/lub dobrze kontrolowaną astmą. Kwestie natury etycznej ograniczają bowiem możliwości badania metodami inwazyjnymi zmian zachodzących w drobnych oskrzelach u chorych z lżejszymi postaciami astmy. Tak więc na dzień dzisiejszy nie jest dokładnie wiadomo, czy objęcie procesem chorobowym drobnych dróg oddechowych jest wspólną cechą wszystkich fenotypów astmy, czy też dotyczy to tylko określonych grup pacjentów, którym można by przypisać przynależność do tzw. fenotypu astmy z zajęciem drobnych oskrzeli [18].

## Metody oceny drobnych dróg oddechowych

Niedostateczna wiedza na temat roli drobnych dróg oddechowych w astmie wynika z ich ograniczonej, anatomicznej dostępności do badań (ze względu na obwodowe położenie), a także z faktu, iż w chwili obecnej nie ma uznanej metody („złotego standardu”) pozwalającej na ich ocenę. Proponowane metody diagnostyczne opierają się na zjawiskach patofizjologicznych związanych z obturacją drobnych dróg oddechowych, takich jak przedwczesne ich zamykanie się, pułapka powietrzna, regionalna niejednorodność tych zjawisk w różnych obszarach płuc, a także nadmierny wzrost objętości płuc zależny od ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe.

## Badania czynnościowe płuc

Konwencjonalna spirometria z pomiarem FEV1 nie odzwierciedla tego, co dzieje się w drobnych oskrzelach, gdyż ocenia ona głównie funkcję dużych oskrzeli. Proponowanym, choć dyskusyjnym parametrem spirometrycznym oceniającym pośrednio czynność drobnych oskrzeli jest natężony przepływ wydechowy pomiędzy 25% a 75% natężonej pojemności życiowej (FEF25-75). Wadą tego parametru jest duża jego zmienność podczas kolejnych pomiarów oraz wpływ obturacji dużych oskrzeli i zmian objętości płuc na jego wynik. Ponadto, nie stwierdzono jego korelacji z zapaleniem drobnych oskrzeli ocenianym w bioptatach uzyskanych podczas bronchoskopii [19].

Ponieważ obturacja drobnych oskrzeli często prowadzi do ich całkowitej obliteracji, stąd też VC może zmniejszać się bardziej niż FEV<sub>1</sub>, a tym samym obniżenie wartości VC lub FVC może wskazywać na pułapkę powietrzną, a tym samym na obturację drobnych oskrzeli.

O obecności pułapki powietrznej może wskazywać pośrednio podwyższona wartości RV, a jeszcze dokładniej – wartość wskaźnika RV/TLC.

## Oscylometria

Oscylometria impulsowa jest odmianą tzw. techniki oscylacji wymuszonych i mierzy zmiany rezystancji dróg oddechowych podczas spokojnego oddychania. W zależności od zastosowanej częstości oscylacji dostarczane są informacje o stanie różnych odcinków układu oddechowego. Ponieważ oscylacje o niższej częstotliwości mogą być transmitowane bardziej obwodowo do dróg oddechowych, stąd oscylacje o częstotliwości 5 Hz odpowiadają za pomiar rezystancji w całym drzewie oskrzelowym (R<sub>5</sub>), natomiast oscylacje o częstotliwości 20 Hz – w jego odcinku centralnym (R<sub>20</sub>). Z różnicy tych dwóch wartości oblicza się rezystancję w obwodowych drogach oddechowych (R<sub>5</sub>-R<sub>20</sub>) [20].

## Test wyplukiwania azotu

Test wyplukiwania azotu pozwala na rozróżnienie niejednorodnej wentylacji pochodzącej z obwodowych i centralnych dróg oddechowych.

**Test metodą pojedynczego oddechu** (SBNW, ang. singl-breath nitrogen washout) mierzy stężenie azotu w wydychanym powietrzu, po uprzednim pojedynczym wdechu czystego tlenu (w objętości = VC), który wypiera azot z dróg oddechowych. W efekcie uzyskiwana jest krzywa zależności stężenie azotu – objętość wydechowa płuc. Najistotniejszy w ocenie jest przebieg fazy III tej krzywej, odpowiadający wyplukiwaniu azotu z pęcherzyków płucnych, a także CV (ang. closing volume; objętość zamykania obwodowych dróg oddechowych) i CC (ang. closing capacity; całkowita objętość gazu w płucach w chwili zamykania się dróg oddechowych). Stromy przebieg fazy III oraz podwyższenie wartości CV i CC przemawia za obecnością pułapki powietrznej spowodowanej przedwczesnym zamykaniem się drobnych oskrzeli.

**Test wyplukiwania azotu metodą wielokrotnych oddechów** (MBNW, ang. multiple-breath nitrogen washout) jest bardzo dobrą metodą oceny niejednorodnej rezystancji dróg oddechowych. W wyniku tego badania uzyskiwane są dwa wskaźniki, tj. Scond (ang. index of conductive ventilation heterogeneity; wskaźnik niejednorodności wentylacji w przewodzących drogach oddechowych) i Sacin (ang. index of acinar ventilation heterogeneity; wskaźnik niejednorodności wentylacji w pęcherzykach płucnych), które wskazują odpowiednio na niejednorodność wentylacji w centralnych i obwodowych odcinkach dróg oddechowych [21].

## Badania obrazowe płuc

### Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości

Wykorzystanie technik obrazowych stanowi nowy obszar badań dotyczących drobnych dróg oddechowych. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (ang. high resolution computed tomography; HRCT) jest nieinwazyjną metodą pozwalającą na ocenę szczegółów anatomicznych w zakresie drzewa oskrzelowego. Jednakże może ona oceniać grubość ściany oskrzeli o średnicy powyżej 2 mm. Wynika z tego, że HRCT nie jest w stanie wykazać nieprawidłowości w ścianie drobnych oskrzeli. Naprzeciw wyszły

jednak nowoczesne oprogramowania komputerowe, za pomocą których można dokładnie analizować skany mięszu płuc i w sposób pośredni uzyskiwać informacje dotyczące zmian zachodzących w obwodowych częściach płuc. Mozaikowe obszary osłabionej gęstości mięszu płuc (mierzonej w jednostkach Hounsfielda), stwierdzone na skanach wydechowych, są pośrednim dowodem na obecność pułapki powietrznej spowodowanej obturacją drobnych oskrzeli. Wykazano pozytywną korelację pomiędzy wynikami tego badania i parametrami czynnościowymi płuc oceniającymi pułapkę powietrzną [22]. Obecnie istnieją możliwości nie tylko jakościowej, ale i ilościowej oceny tego zjawiska poprzez analizę matematyczną wygenerowanych krzywych wzmocnienia obrazu, co pozwala w sposób pośredni zmierzyć światło drobnych oskrzeli [23]. Pomimo tych możliwości, badanie HRCT ma swoje ograniczenia wynikające z kosztów i ryzyka narażenia pacjenta na promieniowane jonizujące.

## Rezonans magnetyczny

Ostatnio coraz większe zainteresowanie wzbudza metoda obrazowania płuc za pomocą rezonansu magnetycznego po inhalacji wysoko spolaryzowanego helu lub ksenonu w celu wzmocnienia rozdzielczości obrazu. Ze względu na duże wymagania techniczne i koszty, w chwili obecnej stosowanie tej metody nie wykracza poza nieliczne, wyspospecjalistyczne ośrodki.

Poza omówionymi metodami, w badaniach naukowych proponuje się jeszcze inne, jak np. ocena frakcji pęcherzykowej i oskrzelowej wydychanego tlenu azotu, czy też ocena wczesnej i późnej fazy indukowanej plwociny [24]. Potrzeba jednak jeszcze wielu badań i odpowiedniej standaryzacji, aby mogły one zająć ugruntowane miejsce w diagnostyce zapalenia toczącego się w drobnych oskrzelach.

Podsumowując, wszystkie wymienione powyżej techniki oceny drobnych dróg oddechowych dostarczają dodatkowych informacji wykraczających poza konwencjonalną spirometrię. Niestety, żadna z nich nie stanowi „złotego standardu” z ustalonymi wartościami odcięcia dla wyników uznawanych za prawidłowe i nieprawidłowe. Stąd też ocena i monitorowanie zmian w drobnych oskrzelach pozostają nadal wyzwaniem.

W tabeli 1 zestawiono omówione powyżej metody, z uwzględnieniem ich zalet i ograniczeń.

**TABELA 1** Metody służące do oceny drobnych dróg oddechowych

Metoda	Parametr	Zalety	Ograniczenia
<b>Spirometria</b>	FEF 25-75	Nieinwazyjna Łatwo dostępna Łatwa do wykonania Mało czasochłonna Tania	Mało specyficzna Mało powtarzalna Zależna od zmian objętości płuc

<b>Spirometria</b>	VC FVC	Nieinwazyjna Łatwo dostępna Łatwa do wykonania Mało czasochłonna Tania	Mało specyficzna
<b>Inne badania czynnościowe płuc</b>	RV RV/TLC	Nieinwazyjna	Względnie czasochłonna
<b>Oscylometria</b>	R5-R20	Powtarzalna Czuła Nieinwazyjna Łatwa do wykonania Mało czasochłonna Względnie tania	Mało specyficzna
<b>Test wyłukiwania azotu SBNW</b>	Faza III krzywej CV CC	Powtarzalna Nieinwazyjna Mało czasochłonna Względnie tania	Mało dostępna Wymaga wyszkolonego personelu Mało powtarzalna Brak pewności co do interpretacji wyników
<b>Test wyłukiwania azotu MBNW</b>	Scond Sacin	Powtarzalna Nieinwazyjna Łatwa do wykonania	Mało dostępna Wymaga wyszkolonego personelu Brak pewności co do interpretacji wyników Kosztowna

<b>Badania obrazowe płuc HRCT</b>	Oslabienie gęstości miąższu płuc	Powtarzalna	Wymaga odpowiedniego sprzętu  Ryzyko działań ubocznych  Kosztowna
<b>Badania obrazowe płuc MRI z inhalacją wysoko spolaryzowanego helu</b>	Oslabienie gęstości miąższu płuc	Wyższa rozdzielczość	Wymaga odpowiedniego sprzętu  Kosztowna
<b>Przezoskrzelowa biopsja płuca</b>		Wysoce informacyjna	Inwazyjna

**SBNW** - test wyplukiwania azotu metodą pojedynczego oddechu (ang. *single-breath nitrogen washout*); **MBNW** - test wyplukiwania azotu metodą wielokrotnych oddechów (ang. *multiple-breath nitrogen washout*); **CV** - objętość zamykania obwodowych dróg oddechowych (ang. *closing volume*); **CC** - całkowita objętość gazu w płucach w chwili zamykania się dróg oddechowych (ang. *closing capacity*); **Scnd** – wskaźnik niejednorodności wentylacji w przewodzących drogach oddechowych (ang. *index of conductive ventilation heterogeneity*); **Sacin** - wskaźnik niejednorodności wentylacji w pęcherzykach płucnych (ang. *index of acinar ventilation heterogeneity*)

## Znaczenie drobnych dróg oddechowych w leczeniu astmy

Leczenie przeciwzapalne za pomocą glikokortykosteroidów wziewnych bez lub w połączeniu z długo działającymi  $\beta$ 2-mimetykami wziewnymi jest podstawą leczenia astmy. Niemniej jednak, część chorych na astmę nie osiąga przewidywanej korzyści z takiego leczenia. Skoro wiadomym jest, że proces zapalny toczący się w drobnych oskrzelach jest bardzo istotny dla generowania całkowitego oporu dróg oddechowych, nasuwa się pytanie czy zastosowanie aerozoli o cząstkach wystarczająco drobnych, aby deponować się w tym obszarze płuc nie przyniosłoby dodatkowych korzyści.

O dotarciu i depozycji cząstek leku w postaci aerozolu do drobnych dróg oddechowych decyduje wiele czynników. Najważniejszym z nich jest wielkość cząstek aerozolu określana poprzez wartość średniej masowej aerodynamicznej tych cząstek MMAD (ang. *median mass aerodynamic diameter*).

Tak więc, aby lek zdeponował się w drobnych oskrzelach zdrowych osób, wartość MMAD powinna wynosić poniżej 2  $\mu$ m. Natomiast u chorych na astmę, uwzględniając obturację drobnych oskrzeli, ta wartość powinna być jeszcze mniejsza. Wynika z tego, że systemy inhalacyjne powinny generować cząstki aerozoli o odpowiednio małym rozmiarze.

- Biorąc pod uwagę wartości MMAD, można stwierdzić, że inhalatory suchego proszku (DPI, ang. *dry powder inhalers*) generują cząstki aerozolu znacznie większe niż inhalatory ciśnieniowe z nośnikiem bezfreonowym (pMDI-HFA, ang. *pressurized metered dose inhalers-hydrofluoroalcano*) [25].
- Z kolei, pMDI-HFA zawierające lek w postaci zawiesiny generują cząstki większe niż pMDI-HFA zawierające lek w postaci roztworu [25].

- Ponadto inhalatory ciśnieniowe z nośnikiem freonowym (pMDI-CFC, ang. pressurized metered dose inhalers-chlorofluorocarbon) generują znacznie większe cząstki niż pMDI-HFA.

W tabeli 2 zestawiono wielkość cząstek aerozoli w zależności od postaci leku i rodzaju inhalatora. Tak więc wielkość cząstek generowanego aerozolu przekłada się bezpośrednio na możliwość leczenia zmian w drobnych drogach oddechowych. Spośród leków przedstawionych w tabeli 2, takie możliwości posiadają leki, których cząstki mają MMAD poniżej 2  $\mu\text{m}$ , gdyż one deponują się w obwodowych odcinkach drzewa oskrzelowego.

**TABELA 2** Wielkość cząstek aerozolu w zależności od postaci leku i rodzaju inhalatora [wg. 25]

Lek	Postać/inhalator	MMAD [ $\mu\text{m}$ ]
Flutikazon	Suchy proszek/DPI	4,0-5,4
Budezonid	Suchy proszek/DPI	~4,0
Flutikazon/salmeterol	Suchy proszek/DPI	~3,5
Budezonid/formoterol	Suchy proszek/DPI	~3,0
Flutikazon	HFA zawiesina/pMDI	2,4-2,6
Flutikazon/salmeterol	HFA zawiesina/pMDI	nieznana
Beklometazon/formoterol	HFA roztwór/pMDI	1,4-1,5
Beklometazon	HFA roztwór/pMDI	~1,1
Cyklezonid	HFA roztwór/pMDI	~1,0

**DPI** – inhalator suchego proszku (ang. dry powder inhaler); **pMDI** – inhalator ciśnieniowy (ang. pressurized metered dose inhaler); **HFA** - nośnik bezfreonowy (ang. hydrofluoroalcano); **MMAD** - średnia masowa aerodynamiczna cząstek (ang. median mass aerodynamic diameter)

Małe cząstki aerozoli (MMAD 1-2  $\mu\text{m}$ ), w porównaniu z większymi, mają mniejszą depozycję ustno-gardłową (20-30% vs >80%) i większą depozycję płucną (50-60% vs 10-20%).



Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne z zastosowaniem aktualnie dostępnych drobnocząstkowych glikokortykosteroidów wziewnych, jakimi są beklometazon HFA i cyklezonid HFA, wykazały, że leczą one drobne drogi oddechowe znacznie skuteczniej niż glikokortykosteroidy wziewne o większych cząstkach aerozolu, pozwalając jednocześnie zmniejszyć dawkę, a tym samym osiągnąć ten sam efekt kliniczny zapewniając większe bezpieczeństwo [26, 27, 28].

Pomimo licznych dowodów potwierdzających udział drobnych dróg oddechowych w rozwoju i nasileniu objawów astmy, pewne zagadnienia wymagają jeszcze ostatecznego wyjaśnienia.

Nie jest wiadomo, czy choroba drobnych dróg oddechowych w jednakowym stopniu dotyczy wszystkich chorych na astmę, czy też pewnej podgrupy, reprezentującej specyficzny fenotyp astmy.

Dlatego też konieczne są dalsze badania, które skorelowałyby określone nieprawidłowości czynnościowe i patomorfologiczne w obszarze drobnych oskrzeli z objawami klinicznymi, co pozwoliłoby na opisanie ewentualnego fenotypu astmy z zajęciem drobnych oskrzeli.

Należy ustalić, czy choroba drobnych dróg oddechowych decyduje o mniej korzystnym przebiegu astmy, która trudniej poddaje się leczeniu, ma większą skłonność do zaostrzeń i postępującej obturacji.

Niezbędne jest dalsze udoskonalenie metod badawczych, które pozwoliłyby mierzyć udział drobnych dróg oddechowych w zapaleniu i remodelingu.

Należy wypracować optymalne zasady leczenia chorych na astmę, u których istotny udział ma choroba drobnych oskrzeli.



Pracę nadesłano 2013.09.15  
Zaakceptowano do druku 2013.10.02

Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)