

Zespół nakładania astma–POChP - nowy fenotyp obturacyjnej choroby płuc (część I)

Prof. dr hab. n. med.
**Iwona Grzelewska-
Rzymowska**

prof. dr. hab. n. med.
Paweł Górski

Klinika Pneumonologii i
Alergologii

I Katedra Chorób Wewnętrznych
UM w Łodzi

Kierownik Kliniki i Katedry:
Prof. dr hab. n. med. Paweł
Górski

D I A G N O S T Y K A

Asthma-COPD overlap syndrom – a new phenotype obstructive lung disease (part I)

S U M M A R Y

The authors of this paper presented phenotype asthma-COPD according reports GINA 2014 and GOLD 2014. Generally asthma and COPD are considered distinct diseases but in more than 50% older patients coexistence of these both disease is observed. Asthma and COPD are associated with heterogeneity in terms of their clinical, functional and biological outcomes. They are inflammatory diseases characterized by changeable narrowing of airways called bronchi obstruction. This obstruction is evoked by mucosal inflammation and remodeling which is also the result of recruitment of inflammatory cells and acting different mediators and cytokines. Diagnosing of asthma is based on history, alergological examination and evaluation of spirometry parameters. The FVC, FEV1, FEV1 FVC ratio are the basic parameters used to properly interpret lung function. The severity of pulmonary function abnormalities is based on FEV1% predicted. The characteristic feature of asthma is changeability of clinical symptoms and spirometry parameters. The part of lung function measurement is bronchial reversibility test. An increase in FEV1 $\geq 12\%$ of and $\geq 200\text{ml}$ of baseline value constitutes a positive bronchodilator response. Several phenotypes of asthma is recognized. Diagnosing of COPD is based mainly on history and evaluation of ventilatory parameters. Cigarette smoke is the most commonly encountered risk factor for COPD and elimination of this risk factor is an important step toward prevention and control of COPD, but about 30% of asthmatics are smokers. In some asthmatics who are smokers the overlap asthma –COPD overlap syndrome (ACOS) is recognized.

Autorzy artykułu przedstawiają fenotyp astma- POChP według raportów GINA 2014 i GOLD 2014. Astma i POChP są to dwie odmienne choroby, ale u ponad 50% starszych osób stwierdza się ich współistnienie. Astma i POChP charakteryzują się dużą różnorodnością w zakresie przebiegu klinicznego, zaburzeń czynności układu oddechowego i natury zmian biologicznych. Te dwie choroby charakteryzują się zmiennym zwężeniem dróg oddechowych określanym jako obturacja oskrzeli. Obturacja wywołana jest przez zapalenie

błony śluzowej i przebudowę, które wynikają z napływu komórek zapalnych oraz działania różnorodnych mediatorów i cytokin. Rozpoznanie astmy opiera się na wywiadzie, badaniu alergologicznym i ocenie wskaźników spirometrycznych. Wskaźniki FVC, FEV1 i stosunek FEV1 do FVC są podstawowymi wskaźnikami stosowanymi do właściwej interpretacji czynności płuc. Stopień ciężkości zaburzeń wentylacji opiera się na ocenie wartości odsetka FEV1 w stosunku do wartości należącej. Charakterystyczną cechą astmy jest zmienność objawów klinicznych i wskaźników spirometrycznych. Najważniejszym wskaźnikiem charakteryzującym obturację jest FEV1/FVC. Częścią badań czynności płuc jest test odwracalności obturacji. Wzrost FEV1 $\geq 12\%$ w stosunku do wartości wyjściowej i $\geq 200\text{ml}$ stanowi dodatnią odpowiedź bronchodilatacyjną. Obecnie wyróżnia się kilka fenotypów astmy. Rozpoznanie POChP opiera się głównie na wywiadzie i ocenie wskaźników wentylacji. Palenie papierosów jest najważniejszym czynnikiem rozwoju POChP a eliminacja tego czynnika stanowi ważny krok w kierunku prewencji i kontroli tej choroby. Około 30% chorych na astmę jest palaczami papierosów. U niektórych chorych na astmę palących papierosy może rozwinąć się zespół nakładania astmy i POChP (ACOS).

Grzelewska-Rzymowska I: Zespół nakładania astma-POChP – nowy fenotyp obturacyjnej choroby płuc. (część I). Alergia, 2015, 1: 4-11

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest jedną z głównych przyczyn zachorowalności i umieralności w świecie. W roku 1990 POChP była szóstą przyczyną zgonów, ale ocenia się, że w roku 2030 choroba ta będzie czwartą przyczyną zgonów (1).

W 1998 roku, z inicjatywy Narodowego Instytutu Zdrowia Stanów Zjednoczonych (NHLBI – The US National Health, Lung, and Blood Institute) i Światowej Organizacji Zdrowia (WHO – World Health Organization), powstała Światowa Inicjatywa dla Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), która w kolejnych raportach przedstawiała wytyczne dotyczące rozpoznawania, zapobiegania i leczenia POChP. W 2011 roku raport GOLD poddano pełnej rewizji, a ostatnią jego wersję opublikowano w roku 2014 (1,2).

Astma, także należąc do chorób obturacyjnych oskrzeli, stanowi znaczne obciążenie społeczne i ekonomiczne w wielu krajach. W 1993 roku utworzono Światową Inicjatywę dla Astmy (GINA – Global Initiative for Asthma), która w roku 1995 przedstawiła pierwszy raport, mający na celu poprawę opieki nad chorymi na astmę, zmniejszenie upośledzenia sprawności i umieralności. Raporty GINA publikowane w kolejnych latach przedstawiały uaktualnione osiągnięcia dotyczące astmy. W maju 2014 roku (3) opublikowano raport, który w znacznym stopniu różni się od wcześniejszych jego wersji, chociaż niektóre z nich także wprowadzały daleko idące zmiany.

W roku 2014 po raz pierwszy Komitety Naukowe GINA i GOLD opracowały wspólny rozdział pt. „Diagnosis of asthma, COPD and asthma - COPD overlap syndrom (ACOS)”. Został on stworzony bazując na przeglądzie dostępnej literatury i rekomendacji. Umożliwia dokonanie rozróżnienia między astmą, POChP, zespołem nakładania astma - POChP, dla którego zaproponowano określenie „astma - POChP zespół nakładania” (ang. asthma - COPD overlap syndrom – ACOS). Temat istnienia zespołu nakładania astmy i POChP pojawił się w literaturze ponad kilkadziesiąt lat temu, ale po raz pierwszy tak poważne gremia naukowe zainteresowały się tym zjawiskiem, i co niezwykle ważne, zaczęły śledzić doniesienia naukowe, które stanowią istotny postęp w zrozumieniu tego dość szeroko rozpowszechnionego zjawiska. Lekarze podstawowej opieki medycznej oraz specjaliści alergolodzy i pneumonolodzy bardzo często stają wobec konieczności

dokonania dokładnej diagnostyki oraz ustalenia leczenia, które w tych dwóch chorobach jest różne chociaż często z zastosowaniem tych samych leków. W 2012 roku zostały opublikowane hiszpańskie wytyczne dotyczące zespołu ACOS (4).

Rozpowszechnienie astmy, POChP i zespołu nakładania astma - POChP

Ocenia się, że na astmę choruje w skali całego świata niemal 235 milionów ludzi, a do roku 2020 może dodatkowo zachorować 100 milionów. Duże badanie epidemiologiczne o akronimie ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood wykazało że występowanie astmy w poszczególnych krajach jest bardzo zróżnicowane.

W skali ogólnoswiatowej występowanie astmy u dzieci 13-14 letnich oceniono na 11,3%, a u dzieci 6-7 letnich na 7,2%. Krajami o dużej zapadalności w Europie są Wielka Brytania, Irlandia, a krajami o małej zapadalności są Albania, Rumunia i Grecja (5).

W Polsce badanie epidemiologiczne dotyczące występowania astmy były wykonywane w ramach badania ISSAC, a także przez Polskie Towarzystwo Alergologiczne i przez poszczególne ośrodki naukowe. Badania w ramach programu ISAAC wykonywano w Krakowie i Poznaniu. I tak u dzieci 13-14 letnich występowanie astmy oceniono odpowiednio u 2,3% i 2,0%, a u dzieci 6-7 letnich u 4,1% i 1,3%. Ostatnio duże badanie epidemiologiczne w całej Polsce, a dotyczące występowania chorób alergicznych, zostało wykonane przez Samolińskiego i wsp. (6), którzy także wykazali, że rozpowszechnienie astmy, w poszczególnych rejonach naszego kraju jest różne, co zapewne jest uwarunkowane głównie czynnikami środowiskowymi.

Rozpowszechnienie POChP, podobnie jak i astmy nie jest dokładnie znane ponieważ dobre rozpoznanie tej choroby dotyczy zaledwie 11 - 22% w różnych populacjach. Sądzi się, że na POChP zapada około 20% palaczy tytoniu, ale odsetek ten może dochodzić nawet do 50%. W badaniu PLATINO (Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease) stwierdzono, że w badanej populacji występowanie POChP wahało się od 7,8% do 19,7%, częściej było rozpoznawane u mężczyzn niż u kobiet i gwałtownie wzrastało po 60 roku życia (7). W polskich badaniach Zielińskiego i wsp. (8) obturacja oskrzeli dotyczyła 24% palaczy tytoniu w wieku powyżej 40 roku życia.

Szerokie badanie epidemiologiczne oceniające rozpowszechnienie POChP i czynniki ryzyka rozwoju tej choroby o akronimie BOLD (Burden Obstructive Lung Disease – Obciążenie obturacyjną chorobą płuc) wykonano z inicjatywy GOLD (9). W badaniu tym wykazano, że rozpowszechnienie POChP jest różne w różnych krajach. I tak w Chinach dotyczy 15,2% mężczyzn i 7,6% kobiet, natomiast w Republice Południowej Afryki jest znacząco większe ponieważ dotyczy aż 28,7% mężczyzn, i równie duże jest u kobiet w Austrii dotycząc 25,7%.

We wszystkich badanych krajach poczyniono obserwację, że wzrost rozpowszechnienia POChP w stadium II lub wyższym u palaczy tytoniu ściśle wiąże się z wiekiem badanych zarówno kobiet jak i mężczyzn. I tak u osób w wieku 40-49 lat rozpowszechnienie POChP dotyczy mniej niż 5%, a w wieku powyżej 70 lat u mężczyzn rozpowszechnienie POChP wynosi 19-47%, a u kobiet 6-35,5%. W badaniu BOLD udowodniono także, co pozostaje bardzo ważną inspiracją do dalszych badań, że POChP, występuje u 3-11% osób, które nigdy nie paliły papierosów.

Badanie BOLD objęło także niewielką populację Polaków dotycząc mieszkańców gmin Proszowice i Chrzanów. Wykazano w nich, że POChP dotyczy 27,7% mężczyzn i 16,6% kobiet, ale rozkład tego występowania jest także dość ściśle związany z wiekiem badanych osób (10).

Rozpowszechnienie zespołu nakładania astma –POChP, podobnie jak astmy i POChP nie jest dokładnie ustalone, co być może wynika z faktu trudnego rozpoznania tego zespołu. Występowanie według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (IDC – International Classification of Diseases) u chorych objętych opieką medyczną z powodu astmy i/lub POChP w Stanie Meryland w latach 2001-2003 w populacji w wieku 40-64 lata: astma dotyczyła 3072 (33,64), POChP 3455 (37,84%), a zespół nakładania astmy i POChP odnosił się 2604 osób badanych (28,52% (11).

De Marco i wsp. (12) stwierdzili, że w populacji ogólnej zespół nakładania także związany jest z wiekiem badanych, gdyż dotyczył 1,6% u osób od 20 do 44 roku życia i 4,5% osób w wieku 60-80 lat. Miravittles I wsp (13) zespół nakładania stwierdzili u 67 chorych to jest 17,4% spośród 385 badanych chorych na POChP.

Podobne dane uzyskali Bellia i wsp. (14), stwierdzając, że u 20% chorych na POChP można było stwierdzić dodatkowo astmę. Dane te mogą nie odpowiadać rzeczywistości ponieważ wiadomo, że jeszcze dzisiaj rozpoznawanie tych chorób jest dość trudne i zależy od stosowanych metod diagnozowania, zastosowanych kryteriów włączenia i wiedzy lekarzy. I tak występowanie tego zespołu oceniane jest na 15 – 55% populacji z objawami obturacji oskrzeli z różnicami według płci i wieku (1). Diagnoza lekarska ustala występowanie zespołu nakładania astma – POChP na 15 – 20% (1). Tak duża rozpiętość występowania zespołu nakładania potwierdza istnienie dużych trudności w jego diagnozowaniu. Dlatego należy mocno podkreślić, że podjęcie tematu zespołu nakładania astma –POChP w tak ważnych dokumentach o zasięgu ogólnosiwiatowym jakimi są raporty GINA i GOLD jest niezwykle ważne dla naukowców zajmujących się tym tematem oraz szerokiego kręgu lekarzy.

Hipoteza holenderska

W roku 1961 Dick Orie i wsp (15) sformułowali hipotezę, która zyskała w piśmiennictwie określenie „hipotezy holenderskiej”. Autorzy tej hipotezy założyli, że astma, przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedma płuc mają wspólne podłoże genetyczne, które decyduje o atopii i nadreaktywności oskrzeli (NO) i dopiero środowiskowe czynniki ryzyka, takie jak dym tytoniowy, alergen czy infekcje prowadzą do różnych objawów klinicznych. Takie rozumienie choroby legło u podstaw poszukiwania różnic i podobieństw w tych chorobach, które na przestrzeni wielu lat zyskiwały różne definicje. Hipoteza holenderska miała zdecydowanych przeciwników, ale także umiarkowanych zwolenników. Obecnie dynamiczny rozwój genetyki spowodował powrót do hipotezy holenderskiej, chociaż w znacznie szerszym zakresie.

Badania genetyczne prowadzone w wielu ośrodkach wykazały, że obie choroby mają uwarunkowania wielogenowe (16). Drugim składnikiem decydującym o rozwoju chorób obturacyjnych są czynniki środowiskowe, takie jak palenie tytoniu przez matkę, przebyte infekcje układu oddechowego, głównie wirusowe, nałóg palenia tytoniu przez chorego, narażenie na szkodliwe czynniki domowe np. alergen środowiskowe i zawodowe.

Tak więc hipoteza holenderska zyskała nowe treści i z pewnością będzie podlegać dalszym badaniom.

Definicje

Amerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej (ATS - American Thoracic Society) podało w 1995 roku definicje przewlekłego zapalenia oskrzeli i rozedmy płuc (17).

- Przewlekłe zapalenie oskrzeli to stan chorobowy charakteryzujący się przewlekłym kaszlem z odkrztuszaniem, które występują co najmniej przez 3 miesiące w roku w

ciągu dwóch ostatnich lat. Definicja ta ma charakter kliniczny.

- • Rozedma płuc to powiększenie przestrzeni powietrznych płuc leżących obwodowo od oskrzelików końcowych z destrukcją ścian pęcherzyków płucnych bez cech włóknienia. Definicja ta ma charakter morfologiczny.
- • Przewlekła obturacyjna choroba płuc – to stan chorobowy, który charakteryzuje obecność obturacji dróg oddechowych zależna od przewlekłego zapalenia oskrzeli i/lub rozedmy płuc. Obturacja ma charakter postępujący, bywa częściowo odwracalna i może jej towarzyszyć nadreaktywność oskrzeli.

Definicja POChP według ATS jest ściśle powiązana z przewlekłym zapaleniem oskrzeli i rozedmą płuc, które traktowane są jako osobne choroby. To podejście do POChP zostało zmienione w raportach GOLD, które spełniły proponowany już w latach 60. XX wieku postulat, że przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedma płuc to elementy tej samej choroby, którą określono jako przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP). Obecnie wiadomo, że w POChP zawsze istnieją te dwa odmienne komponenty to jest oskrzelowy i rozedmowy, ale ich nasilenie u poszczególnych chorych może być różne, dając różne objawy kliniczne.

Znajomość tych odmienności, przeniesiona na objawy kliniczne stała się podstawą wyróżnienia dwóch różnych fenotypów POChP to jest oskrzelowego, w którym dominującym objawem jest kaszel z następowym rozwojem niewydolności oddechowej typu hipowentylacyjnego i rozedmowego, w którym głównym objawem jest duszność z rozwojem niewydolności oddechowej typu hipoksemicznego. Dalsze badania nad POChP przyniosły rozróżnienie dwóch następnych fenotypów określonych jako fenotyp o częstych zaostrzeniach i fenotyp o rzadkich zaostrzeniach (18). Przez pojęcie fenotypu rozumie się widoczne cechy charakterystyczne dla danej choroby. Ponadto wprowadzono także pojęcie endotypów, które wynikają z mechanizmów czynnościowych i/ lub patologicznych. Endotypy nie są ekwiwalentem fenotypów, prezentują różne jednostki chorobowe, lecz mogą tworzyć podgrupy powiązane z fenotypami. Do chwili obecnej nie wiadomo czy astma, POChP, i zespół nakładania dzielają powszechnie znane endotypy (19).

Wieloletnie badania nad patogenezą astmy i POChP doprowadziły do sformułowania nowych definicji tych chorób.

24181.png

Według raportu GOLD z lat 2006-2014 (1,2) „Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest chorobą poddająca się prewencji i leczeniu. Zmiany płucne w POChP charakteryzują się niecałkowicie odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Ograniczenie jest zwykle postępujące i wiąże się z nieprawidłową odpowiedzią zapalną płuc na szkodliwe pyły i gazy. Zaostrzenia i choroby współistniejące decydują o ciężkości stanu poszczególnych pacjentów”.

24185.png

Definicja astmy podana w raporcie GINA 2014 (3) „Astma to heterogenna choroba, zazwyczaj charakteryzująca się przewlekłym zapaleniem, zdefiniowana przez wywiad o objawach z układu oddechowego, takich jak: świszczący oddech, duszność, uczucie ciasnoty w klatce piersiowej i kaszel, które są zmienne w czasie i w nasileniu, łącznie ze zmienną obturacją dróg oddechowych”.

Ta prosta definicja jest bardzo przydatna do szybkiej diagnostyki astmy, ale definicja podana w raporcie GINA z 2002 roku lepiej oddaje istotę tej choroby. Definicja z roku 2002 „ Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, w której uczestniczy wiele komórek i substancji przez nie uwalnianych. Przewlekłe zapalenie jest przyczyną

nadreaktywności oskrzeli, prowadzącej do nawracających epizodów świszczącego oddechu, duszności, ucisku w klatce piersiowej i kaszlu, występujących szczególnie w nocy lub nad ranem. Epizodom tym zwykle towarzyszy obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, często ustępująca samoistnie lub pod wpływem leczenia”.

Etiopatogeneza astmy i POChP

Astma – obraz patomorfologiczny

Astma w co najmniej połowie przypadków ma genetycznie uwarunkowane podłoże alergiczne. Największą rolę w kontroli procesu zapalnego w astmie przypisuje się limfocytom CD4+. Odpowiedź immunologiczna typu komórkowego rozpoczyna się od aktywacji limfocytów T jako odpowiedź na antygeny prezentowane przez komórki pomocnicze przy udziale antygenów głównego kompleksu zgodności tkankowej–MHC (Major Histocompatibility Complex). Najważniejszymi komórkami prezentującymi antygen w drogach oddechowych są komórki dendrytyczne, które po sfagocytowaniu antygeny wędrują do miejsc bogatych w limfocyty, gdzie pod wpływem cytokin dojrzewają i stają się komórkami zdolnymi do skutecznej prezentacji antygeny.

Limfocyty Th2 wytwarzają wiele cytokin, które odgrywają kluczową rolę w rozwoju zapalenia w astmie. IL-4 poprzez aktywację limfocytów B prowadzi do wytwarzania IgE, a także w jej obecności dochodzi do różnicowania limfocytów T w kierunku Th2, ponadto cytokina ta zwiększa ekspresję naczyniowej cząsteczki przylegania typu 1 (VCAM-1 vascular cell adhesion molecule-1), kontroluje poziom ekspresji receptorów dla cytokin i chemokin biorących udział w procesie alergicznego zapalenia. IL-5 odgrywa istotną rolę w kontroli czynności eozynofili ich różnicowania i dojrzewania (20). U chorych na astmę nabłonek oskrzeli ulega złuszczeniu, komórki rzęskowe stają się obrzęknięte i często posiadają mniej rzęsek. Uszkodzony nabłonek podlega stałym procesom naprawy. Poza uszkodzeniem komórek nabłonka u chorych na astmę dochodzi do pogrubienia błony podstawnej na skutek odkładania się immunoglobulin i kolagenu typu I i III oraz fibronektyny. Źródłem kolagenu są miofibroblasty, które wraz z fibroblastami znajdują się bezpośrednio pod nabłonkiem i pozostają z nim w ścisłym kontakcie. Fibroblasty wytwarzają kolagen, włókna siateczkowate i sprężyste oraz proteoglikany i glikoproteiny bezpostaciowej macierzy pozakomórkowej. Kolejnym elementem procesu przebudowy dróg oddechowych są zmiany zachodzące w mięśniach gładkich. Do pogrubienia warstwy mięśni gładkich dochodzi poprzez wzrost liczby komórek mięśni czyli hiperplazję oraz przez przerost komórek czyli hipertrofię. Macierz międzykomórkowa jest strukturą wypełniającą przestrzeń pozakomórkową. Należą do niej białka, takie jak kolagen, elastyna, fibronektyna i laminina. Cząstki te zawieszane są w polisacharydowej wodnej strukturze składającej się z proteoglikanów i glikozaminoglikanów, takich jak kwas hialuronowy, siarczan chondroityny, heparyna czy siarczan keratanu. Proteoglikany są źródłem cytokin i czynników wzrostu, które odgrywają znaczącą rolę w przebudowie dróg oddechowych w astmie (ang. remodelling) (21). Skład macierzy międzykomórkowej zależy od rodzaju komórek, stopnia ich zróżnicowania i fazy metabolicznej w jakiej się znajdują. W normalnych warunkach zostaje zachowana równowaga pomiędzy wytwarzaniem i kontrolowanym rozkładem poszczególnych składników. Regulacja tych procesów i zachowanie odpowiedniej równowagi pomiędzy nimi zależy od równowagi pomiędzy proteazami i ich inhibitorami. W procesie tym szczególne znaczenie posiadają metaloproteinazy macierzy międzykomórkowej (MMPs), które wybiórczo rozkładają składniki macierzy (na przykład MMP-9), której źródłem są eozynofile i makrofagi oraz inhibitory tych enzymów czyli tkankowe inhibitory proteaz (TIMP-1, TIMP-2). Proteiny macierzy komórkowej mogą wytwarzać także aktywne formy czynników wzrostu przez co biorą udział w nowotworzeniu naczyń i przeroście mięśni gładkich (21).

POChP – skutki palenia papierosów

Do pewnych czynników ryzyka wystąpienia POChP należą palenie papierosów, ciężki wrodzony niedobór α 1-antyproteinazy oraz narażenie na zanieczyszczenia środowiska (szczególnie SO₂). Do czynników możliwych i prawdopodobnych należą biernie palenie, zakażenia wirusowe, czynniki socjo-ekonomiczne i genetyczne, wiek, płeć oraz nadreaktywność oskrzeli (2). Udział palenia papierosów w patogenezie POChP ma szczególne znaczenie ponieważ wykazano jego wpływ na obniżenie FEV₁ (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa). Fletcher i Peto (22) stwierdzili, że u części palaczy roczne spadki FEV₁ były większe niż u pozostałych palących i niepalących. Zaprzeszczenie palenia prowadziło do zwolnienia obniżania się FEV₁ do poziomu obserwowanego u osób niepalących. Chociaż szacunkowe ryzyko rozwoju POChP u palacza wynosi około 80%, a 50% palących zgłasza objawy przewlekłego zapalenia oskrzeli, to jednak tylko u 10-15% palących rozwija się pełnoobjawowa choroba.

Wieloletnie badania wykazały, że POChP jest chorobą o podłożu zapalnym, które obejmuje centralne i obwodowe drogi oddechowe, oraz miąższ płucny. Palenie papierosów powoduje napływ komórek zapalnych, doprowadzających do rozwoju zmian w błonie śluzowej oskrzeli, jak również zaburzających równowagę układu proteinaz-antyproteinaz, co doprowadza do rozwoju rozedmy. Rozedma płuc jest cechą charakterystyczną dla POChP, a nie rozwija się w astmie, chociaż z jej rozwojem należy się liczyć u osób chorych na astmę palących papierosy. W patomechanizmie zmian oskrzelowo-płucnych duży udział mają oksydanty zawarte w dymie tytoniowym oraz w napływających komórkach zapalnych, głównie neutrofilach i makrofagach. Stres oksydacyjny uszkadza struktury komórkowe macierzy pozakomórkowej oraz wpływa na wzrost stężenia prozapalnych cytokin, takich jak czynnika martwicy nowotworu (TNF- α -Tumor Necrosis Factor) i interleukiny-8 (IL-8). Powszechnie przyjęta hipoteza dotycząca patogenezy rozedmy płuc wskazuje na decydującą rolę proteinaz w destrukcji tkanki płucnej, w połączeniu z zaburzoną równowagą pomiędzy proteinazami i antyproteinazami. Rozedma płuc wynika ze zmian w zrębie płuca (extracellular matrix), który utworzony jest z kolagenu, elastyny, fibronektyny, lamininy oraz proteoglikanów. Zrąb płuca utrzymuje stabilność dystalnych przestrzeni powietrznych. Źródłem elastazy enzymu powodującego degradację macierzy zewnątrzkomórkowej są makrofagi i neutrofile, których ilość wzrasta u palaczy tytoniu nawet kilkakrotnie. Rozwój rozedmy wynika z rozpadu elastyny w obrębie struktur pęcherzykowych co wykazano u ludzi z wrodzonym niedoborem inhibitora elastazy – α 1-antyproteinazy. W zakresie centralnych dróg oddechowych wykazano, że u palaczy papierosów w porównaniu z osobami niepalącymi zwiększona jest ilość makrofagów i limfocytów T, podczas gdy pozostałe komórki zapalne, takie jak neutrofile, eozynofile i komórki tłuszczne występują w podobnej liczbie (23). Natomiast w małych drogach oddechowych obejmujących oskrzela o średnicy poniżej 2 mm, wykazano zmiany zapalne ściśle korelujące z destrukcją ścian pęcherzyków i utratą ich umocowania do zewnętrznej powierzchni oskrzeli, czyli uszkodzenie przyczepów pęcherzykowych (24). U palaczy tytoniu również w obrębie miąższu płuc wykazano proces zapalny składający się głównie z komórek jednojądrzastych.

POChP – obraz patomorfologiczny

Chorzy na POChP mają w obwodowych drogach oddechowych w warstwie podnabłonkowej zwiększoną ilość limfocytów CD8+, zwiększoną masę mięśni gładkich, nacieki z limfocytów B w błonie zewnętrznej, ale niezmienną liczbę neutrofilów.

Wraz z postępowaniem choroby w błonie śluzowej oskrzeli dominują neutrofile (25), co zaobserwowano również w przypadku pogorszenia przebiegu astmy, w której dochodzi do zmiany fenotypu eozynofilowego w fenotyp neutrofilowy. W żadnym z badanych obszarów

układu oddechowego w POChP nie stwierdzono zwiększonej ilości eozynofili, ale ich wzrost wykazano w okresach zaostrzeń POChP.

W odróżnieniu od astmy eozynofile obecne u chorych na POChP nie są w stanie pobudzenia, nie ulegają degranulacji i nie wykazują związku ze zwiększoną ekspresją IL-5 (26). U chorych na POChP wykazano zwiększoną liczbę neutrofilów w BAL-u - oraz w płwocinie indukowanej, przy czym najwyższy odsetek występował u pacjentów z największą obturacją, co potwierdza rolę neutrofilowego zapalenia drobnych dróg oddechowych w patogenezie POChP. U części chorych na POChP występuje eozynofilowe zapalenie błony śluzowej oskrzeli. Charakteryzuje się ono obecnością co najmniej 3% eozynofili w płwocinie i dobrą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami. Przebudowa dróg oddechowych w POChP obejmuje oskrzela główne, segmentowe i obwodowe, a polega na metaplazji i hiperplazji gruczołów kubkowych, zwiększonym wytwarzaniu śluzu, przeroście mięśni gładkich, zwłóknieniu i zwężeniu oskrzeli obwodowych, włóknieniu około oskrzelowym. O utracie sprężystości płuc decyduje utrata przyczepów przegród międzypęcherzykowych co doprowadza do zmniejszenia drożności dróg oddechowych i w następstwie do zwiększenia objętości zalegającej po zakończeniu wydechu, czyli tzw. rozdęcia dynamicznego płuc. W przeciwieństwie do astmy w POChP nie występuje złuszczenie komórek nabłonka oddechowego ani pogrubienie siateczkowatej błony podstawnej natomiast nabłonek oskrzelowy ulega przemianie w nabłonek wielowarstwowy płaski. W astmie dochodzi do przerostu i rozrostu mięśni gładkich oskrzeli. Opisywane zmiany morfologiczne dróg oddechowych w POChP przyczyniają się nie tylko do utrwalenia obturacji, ale i rozwoju NO. Z tej charakterystyki zmian zachodzących w drogach oddechowych wynika, że w rozwoju astmy i POChP zaangażowane są różne komórki i różne mediatory, które decydują o odmiennym obrazie patomorfologicznym tych dwóch chorób obturacyjnych. Dziś już nie ma wątpliwości, że w astmie i w POChP procesem zapalnym objęte są różne struktury dróg oddechowych, ale w obu chorobach proces zapalny dotyczy małych oskrzeli. W tabeli I podano czynniki ryzyka rozwoju astmy i POChP. Podobieństwa i różnice w zmianach patomorfologicznych, mediatorach i cytokinach w astmie i POChP podano w tabeli II.

TAB. 1 Zmiany patomorfologiczne, mediatory i cytokiny w astmie i POChP – podobieństwa i różnice

Astma		POChP
+	nabłonek z defragmentacją	(-)
(-)	metaplazja płaskonabłonkowa nabłonka oskrzeli	+
+	pogrubienia błony podstawnej	(-)
CD4+	limfocyty	CD8+
+++	eozynofile	+
+	neutrofile	+++

++	makrofagi	+++
LTC4, histamina	mediatory	LTB4, histamina
IL-4, IL-5, IL-13, TGF- β	cytokiny	TNF- α , IL-8
+++	polifercja miocytów	+
+++	hiperplazja mięśni gładkich	+
+++	nadreaktywność oskrzeli	(\pm)
+++	odpowiedź na leki rozkurczowe	(\pm)
+++	odpowiedź na kortykosterydy	(\pm)

TAB. 2 Czynniki ryzyka rozwoju astmy i POChP

Astma		POChP
+	występowanie rodzinne	+
w każdym wieku ale głównie wczesne dzieciństwo	wiek występowania	$\geq 40 - 45$ r. \dot{z} . wzrasta wraz z wiekiem
żeńską	pleć	męską i żeńską
atopia	czynniki osobnicze	niedobór $\alpha 1$ -antytrypsyny
otyłość	masa ciała	mała masa urodzeniowa
pogarsza przebieg	narażenie na dym tytoniowy	duże decyduje o rozwoju
tak	narażenie zawodowe wywołuje i pogarsza	tak

tak	zanieczyszczenia powietrza	tak
częste wirusowe	zakażenia dróg oddechowych	częste wirusowe i bakteryjne

Diagnostyka różnicowa astmy i POChP

Rozpoznanie astmy

Dokonuje się w oparciu o dodatni wywiad osobniczy i rodzinny, badanie przedmiotowe, badania alergologiczne oraz czynnościowe płuc, które pozwalają na rozpoznanie choroby, ustalenie stopnia ciężkości, śledzenie wyników leczenia, a także postępu choroby (3).

Rozpoznanie astmy według raport GINA 2014 opiera się na stwierdzeniu charakterystycznego zespołu objawów ze strony układu oddechowego, takich jak: świsty, krótki oddech (duszność), ucisk w klatce, kaszel i zmiennych zaburzeń wentylacji. Objawy te są typowe dla astmy, ale mogą też zależeć od innych chorób układu oddechowego w tym od POChP. Dla astmy charakterystyczne jest występowanie więcej niż jednego objawu, objawy nasilające się w nocy lub wcześniej rano, zmiennie w czasie i nasileniu, które wywoływane są przez infekcje wirusowe, wysiłek, ekspozycję na alergeny, zmiany pogody, śmiech lub czynniki podrażniające, takie jak dym papierosowy, ostre zapachy czy spaliny samochodowe. W diagnozowaniu astmy ważne miejsce zajmują testy alergologiczne (testy skórne wykonane metodą nakłuc naskórka z powszechnie występującymi alergenami wziewnymi lub pomiar stężenia swoistych immunoglobulin klasy E w surowicy). Testy te jednak nie są swoiste dla astmy gdyż mogą występować u części chorych na POChP, a także nie występują we wszystkich fenotypach astmy i tylko charakterystyczne są dla astmy alergicznej.

Rozpoznanie POChP

Należy rozważyć zawsze wtedy, gdy u pacjenta występują duszność o różnym nasileniu, kaszel z odkrztuszaniem i/lub narażenie na czynniki ryzyka. Według zaleceń grupy ekspertów American College of Physicians (ACP) i European Respiratory Society (ERS) POChP z dużym prawdopodobieństwem można rozpoznać gdy nałóg palenia papierosów wynosi ponad 55 paczkolet i stwierdza się obecność świstów w wywiadzie oraz w badaniu przedmiotowym narządu oddechowego (28). Należy jednak podkreślić, że u chorych na POChP można obserwować różnorodne objawy, to występują one głównie w ciężkim i bardzo ciężkim stadium choroby, a ponadto brak objawów klinicznych nie wyklucza rozpoznania.

Objawy kliniczne POChP rozwijają się powoli powodując że pacjent przez długi czas nie odczuwa tych objawów i do lekarza zgłasza się dopiero wtedy, gdy choroba jest bardzo zaawansowana. Inaczej jest z astmą gdyż ta choroba daje dokuczliwe objawy pod postacią uporczywego kaszlu i duszności już w bardzo wczesnej fazie choroby. Napady duszności zawsze wzbudzają poważny lęk u pacjenta i skłaniają ją do szybkiego poszukiwania pomocy lekarskiej. Dzięki temu rozpoznanie astmy jest zazwyczaj ustalone we wczesnej fazie choroby.

Wcześniej podejmowane jest także leczenie tej choroby. Ostateczne rozpoznanie POChP uzyskuje się po wykonaniu badania spirometrycznego, które po teście odwracalności obturacji wykazuje $FEV1/FVC < 0,70$. Wartość $FEV1$ pozwala ocenić wielkość zaburzeń wentylacji.

Wentylacja w astmie i w POChP

W diagnozowaniu astmy i POChP, obok typowych objawów, ważne miejsce zajmuje wykazanie, przy użyciu badania spirometrycznego, ograniczenia przepływu wydechowego czyli obturacji oskrzeli i jej zmienności, którą określa się stosując test odwracalności obturacji (TOO). Jest on odpowiedzią drzewa oskrzelowego na leki rozszerzające oskrzela, w której biorą udział nabłonek, nerwy, mediatory i mięśnie gładkie oskrzeli. Za dodatni wynik TOO przyjmuje się wzrost, po inhalacji 400 µg salbutamolu przez komorę objętościową, wskaźnika FEV1 o co najmniej 200 ml i 12% wartości wyjściowej (29). Po wykonaniu TOO, wskaźniki spirometryczne mogą osiągnąć wartości należne, lub mogą tylko ulec znaczącej poprawie. To pierwsze zjawisko określane jest jako „odwracalność całkowita”, a drugie jako „odwracalność częściowa”. W astmie powinna występować całkowita odwracalność, ale stwierdza się to tylko u części pacjentów. Przyczyny braku odwracalności obturacji lub odwracalności częściowej są różnorodne, a głównie wynikają z zapalenia dróg oddechowych, ich przebudowy lub współwystępowania astmy i POChP. Każda z tych możliwości musi podlegać wnikliwym dalszym badaniom i interpretacji. Najprostszą jest sytuacja, w której pacjent nigdy nie palił papierosów i nie był narażony na tzw. „palenie bierne”. Wtedy ponowny TOO wykonany po 2-8 tygodniowym leczeniu wziewnymi kortykosterydami (w GKS) może dać całkowitą odwracalność obturacji, ale brak tej poprawy wskaźników wentylacji może dowodzić przebudowy drzewa oskrzelowego lub współwystępowania POChP.

U chorego na astmę palącego papierosy bardzo często dochodzi do obniżenia wskaźników wentylacji, które tylko w niewielkim stopniu poprawiają się po β 2-agonistach i po leczeniu przeciwzapalnym nie uzyskując wartości należnych. Przyczyną tego zjawiska jest dołączenie się do astmy POChP, czyli pojawienie się „zespołu nakładania astmy - POChP”.

Stąd u każdego chorego na astmę należy zawsze zebrać dokładny wywiad dotyczący palenia tytoniu obecnie i w przeszłości. W badaniu TENOR (30) wykazano, że wśród chorych na astmę ponad 34% paliło papierosy w przeszłości i nadal 4% mimo ciężkiego przebiegu choroby. W ciężkiej astmie wskaźniki wentylacji mogą być znacząco obniżone bez poprawy po lekach rozszerzających oskrzela i wGKS. Upodobniają się one wtedy do wskaźników jakie obserwuje się w POChP.

Jeśli pacjent palił papierosy to z dużym prawdopodobieństwem można rozpoznać współistnienie astmy i POChP. Jeśli natomiast pacjent nigdy nie palił papierosów i nie był narażony na bierne wziewanie dymu tytoniowego, to małe wartości wskaźników wentylacji bez poprawy po β 2-agonistach i wGKS dowodzą przebudowy drzewa oskrzelowego.

W takiej sytuacji nie należy rozpoznawać POChP, a tylko przeanalizować sposób leczenia i ponownie poddać chorego właściwemu leczeniu przeciwastmatycznemu, obejmującemu wGKS i nawet systemowe GKS. U takich pacjentów badanie spirometryczne należy powtarzać wielokrotnie. Jedno czy nawet wielokrotne badanie spirometryczne wskazujące na obniżone wskaźniki spirometryczne, nie dowodzi, że zaburzenia wentylacji są utrwalone. Jeżeli po leczeniu wGKS i systemowymi GKS wskaźniki wentylacji ulegną normalizacji, to rozpoznanie POChP zostaje wykluczone.

24190.png

Prawidłowa wartość FEV1 zawsze wyklucza POChP, ale nie przekreśla rozpoznania astmy.

Dlatego ostateczne rozpoznanie można ustalić po właściwym leczeniu i wielokrotnym wykonaniu badań spirometrycznych. Calverley (31) w swoich rozważaniach o

użyteczności badań spirometrycznych podkreśla, że w procesie diagnostycznym ważne jest „myślenie lekarskie”.

Proces zapalny toczący się w oskrzelach chorych na astmę zawsze doprowadza do przebudowy drzewa oskrzelowego, co w różnym stopniu odpowiada za zmniejszenie wskaźników wentylacji. W badaniu kopenhaskim (Copenhagen City Heart Study) obserwowano przez 15 lat grupę 1095 chorych na astmę i stwierdzono, że średni roczny spadek FEV1 wynosił u nich 38ml/rok (32). W ostatnio opublikowanych 23-letnich badaniach typu „follow-up” Konosal i wsp. (33) wykazali, że nawet u osób zdrowych niepalących roczny spadek FEV1 wynosił u kobiet 17,6ml (13,8ml-21,4ml) ml, u mężczyzn 19,6ml (17,1ml-22,1ml), natomiast u mężczyzn będących stałymi palaczami tytoniu 38,2ml (33,9-42,6ml), a kobiet 23,9ml (20,9ml-27,0ml). W naszych badaniach średni roczny spadek FEV1 wynosił u chorych na astmę, gdy TOO był dodatni 23ml, a gdy TOO był ujemny to wzrastał do 60ml. Natomiast u chorych na POChP palących papierosy roczny, średni spadek FEV1 wynosił 70ml, a u byłych palaczy obniżał się do 40ml (34). To badanie wnosi wiele nowych wartości, gdyż wykazuje, że w szczególnej grupie chorych na astmę spadek roczny FEV1 jest bardzo duży osiągając prawie wartość rocznego spadku FEV1 obserwowanego u chorych na POChP aktualnie palących papierosy. Jest to grupa chorych na astmę u których dochodzi do szybkiej przebudowy drzewa oskrzelowego mimo przewlekłego leczenia w GKS. Od wielu lat trwają badania nad wpływem leków przewlekle stosowanych w astmie, a głównie wGKS na postępujący spadek FEV1. W badaniach Lange i wsp. (35), leczenie wGKS hamowało roczny spadek FEV1 do około 25 ml, podczas gdy u chorych nieleczonych wGKS wynosił on 51 ml. Sont i wsp. (36) wykazali, że 1-roczne leczenie wGKS wpływało na zmniejszenie grubości warstwy podstawnej oskrzeli.

Tak więc należy sądzić, że średni roczny spadek FEV1 u chorych na astmę leczonych wGKS jest podobny do obserwowanego u osób zdrowych, ale dwukrotnie większy, gdy nie otrzymują oni wGKS.

Busse i wsp. (37) analizując 5-letnie wyniki badanie START nie potwierdzili wcześniejszych obserwacji, że leczenie wGKS (budezonidem) chorych na astmę wpływa na zahamowanie spadku FEV1. W naszych badaniach wykazaliśmy, że spośród chorych na przewlekłą astmę, leczonych średnio 18 lat różnymi kortykosteroidami, ale zawsze wziewnymi, u części pacjentów nawet po tak długim trwaniu choroby nie dochodziło do obniżenia wskaźników wentylacji (38). To badanie nie stoi w sprzeczności z naszym poprzednim badaniem, a potwierdza, że roczny spadek FEV1 jest różny u różnych chorych. Aby ustalić jak przebiega roczny spadek FEV1 u chorego na astmę, to należy wielokrotnie powtarzać badanie spirometryczne. Z drugiej strony u pacjentów z obniżonymi wskaźnikami spirometrycznymi i ujemnym TOO wykonanym przy użyciu 400 µg salbutamolu podanego przez komorę pojemnościową uzyskano poprawę tych wskaźników, gdy salbutamol podawano w dawce 2,5 mg drogą nebulizacji (38). Tak więc badania nad zachowaniem się wskaźników wentylacji u chorych na astmę są ciągle niepełne, a szczególnie brak jest rzetelnych informacji, jak leczenie przeciwastmatyczne wpływa na ich zachowanie. Ostatecznie należy podkreślić, że chociaż TOO jest swoisty dla astmy, to jego czułość jest niewielka, ponieważ wypada ujemnie w astmie łagodnej, ciężkiej i astmie dobrze kontrolowanej. Jednak zawsze należy dążyć do uzyskania pełnej wiedzy o wskaźnikach wentylacji u badanego chorego na astmę wykonując TOO wielokrotnie, z różną formą podawania leków rozkurczowych oraz po leczeniu przeciwzapalnym wGKS (39).

Nadreaktywność oskrzeli

Nadreaktywność oskrzeli stanowi ważny czynnik rozwoju astmy i POChP. Według Bushey'a i wsp. (40) nadreaktywność oskrzeli (NO) to zwiększona ich skłonność do

reagowania skurczem w warunkach narażenia na różnorodne bodźce immunologiczne i nieimmunologiczne. Nadreaktywność oskrzeli uważana jest za fundamentalną, fenotypową cechę astmy, występuje w każdym przypadku aktywnej astmy. NO stwierdza się blisko u 2/3 chorych na łagodną czy wczesną postać POChP (41). Powszechnie uważa się, że u podłoża NO w astmie leży przewlekły proces zapalny o charakterze eozynofilowym. Natomiast w POChP także ma miejsce zapalenie ale o charakterze neutrofilowym. Obecność eozynofili w POChP ogranicza się tylko do okresów zaostrzeń. Zgodnie z hipotezą "holenderską" NO w POChP stanowiąc wrodzoną skłonność, jest czynnikiem ryzyka rozwoju tej choroby. Niektórzy badacze sądzą, że w POChP NO pojawia się w następstwie rozwoju choroby dróg oddechowych związanej z paleniem papierosów. W POChP NO może częściowo wynikać ze zwężenia dróg oddechowych, destrukcji płuc związanych z rozedmą, a zwłaszcza przebudowy ściany oskrzeli (41).

Obecnie wiadomo, że NO ma także uwarunkowanie genetyczne – gen podatności na astmę zlokalizowany jest na chromosomie 20p13 i należy do rodziny genów ADAM (białko ADAM – a desintegrin and metalloprotease).

Tak więc w tych dwóch chorobach obturacyjnych oskrzeli rozwój NO ma złożony charakter i zależy od rodzaju zapalenia, komórek zaangażowanych w ten proces i uwalnianych mediatorów, cytokin i czynników wzrostu, a także przerostu i rozrostu mięśni gładkich oskrzeli które decydują o różnym charakterze NO w astmie i POChP.

Badanie NO nie ma znaczenia w diagnostyce POChP. Jednak gdy pacjent z rozpoznaną POChP, zgłasza występowanie, poza okresem zaostrzeń, napady duszności ze świstami to należy rozważyć czy pacjent nie ma zespołu nakładania astma-POChP, mimo braku wywiadu o występowaniu astmy w przeszłości. U takich pacjentów pomocne może być badanie nadreaktywności oskrzeli.

Duża NO w takich przypadkach wskazuje na komponent astmatyczny, czyli na zespół nakładania. Jednak należy podkreślić, że wywiad o występowaniu spontanicznych napadów duszności ze świstami nawet bez badania NO, zawsze powinno budzić podejrzenie istnienia komponentu astmatycznego, nawet wtedy gdy spełnione są spirometryczne warunki rozpoznania POChP. Podejrzenie istnienia u pacjenta komponentu astmatycznego jest niezwykle ważne ponieważ nakłada na lekarza obowiązek stosowania u takiego chorego wziewnych kortykosteroidów co nie znajduje uzasadnienia w większości przypadków POChP.

Duże trudności w praktyce klinicznej sprawia odróżnienie astmy i POChP, szczególnie u osób w starszym wieku nawet jeśli astmę mieli rozpoznawaną w młodości oraz u palaczy tytoniu obecnych lub w przeszłości. Dokładne rozpoznanie jest niezwykle ważne ponieważ determinuje stosowane leczenie.

- • U chorych na astmę znajdujących się w podeszłym wieku dochodzi do ścieńczenia błony podstawnej oraz zmniejszenia masy mięśni gładkich dróg oddechowych co upodabnia budowę dróg oddechowych tych chorych do budowy obserwowanej u chorych na POChP (42).
- • U chorych na astmę palących papierosy dochodzi do zmiany eozynofilowego fenotypu zapalenia w fenotyp neutrofilowy, co opisano także u chorych na astmę o ciężkim przebiegu. Zapalenie neutrofilowe w mniejszym stopniu niż eozynofilowe poddaje się leczeniu w GKS, co prawdopodobnie uwarunkowane jest wieloma czynnikami wśród których między innymi wymienia się zmianę izoformy receptora dla GKS z α na β , czy zwiększoną aktywność czynnika jądrowego kappa B (NF- κ -B).
- • Z drugiej strony wiadomo jest, że u niektórych chorych na POChP dominuje w błonie śluzowej oskrzeli zapalenie eozynofilowe, dające dobrą odpowiedź na leczenie w GKS.

Zmiana fenotypu astmy z eozynofilowego na neutrofilowy rodzi, dawno stawiane pytanie, czy astma jest czynnikiem ryzyka rozwoju POChP.

Silva i wsp. (43) w badaniu Tuscon Epidemiological Study of Airway Obstructive Diseases stwierdzili, że uwzględniając nałóg palenia tytoniu astma stanowiła poważny, bo 12-krotny czynnik ryzyka wystąpienia POChP. Pacjenci z POChP charakteryzowali się obniżeniem wskaźnika FEV1/FVC <0,70, ale tylko na podstawie tego wskaźnika nie można rozpoznać POChP. Należy sądzić, że autorzy tej pracy chorych z ciężką astmą i dużym remodelingiem oskrzeli traktowali jako chorych na POChP. Jeżeli rozpoznanie POChP będzie określone tylko na podstawie badania spirometrycznego to można przyjąć, że astma przechodzi w POChP. Jednak etiopatogeneza astmy i POChP są różne, te dwie choroby rozwijają się innymi torami i dlatego mówienie o przechodzeniu astmy w POChP jest niewłaściwe. Podobieństwa i różnice między ciężką astmą a POChP podano w tabeli III.

TAB. 3 Podobieństwa i różnice między ciężką astmą a POChP

Ciężka astma		POChP
+	występowanie atopii	(±)
+	duszność wysiłkowa stała	+
+	świszczący oddech	+
+	kaszel	+
+	spadek FEV1 i FEV % FVC	+
(±)	TOO	(±)
(±)	NO	(±)
+	eozynofile w plwocinie indukowanej	(-)

□

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Pracę nadesłano 2013. 04.08

Zaakceptowano do druku 2013.04.09

Wkład pracy: według kolejności autorów. Konflikt interesów nie występuje.

Zamknij

Drukuj