

Smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčių svarba nustatant astmos fenotipus

Edita Gasiūnienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: astma, smulkieji kvėpavimo takai, fenotipai, uždegimas.

Santrauka. Smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčių svarba astmos patogenezėje plačiai nagrinėjama ir aptariama jau keletą dešimtmečių. Pateiktoje apžvalgoje aptariami turimi duomenys apie smulkiųjų kvėpavimo takų vaidmenį sunkios astmos atveju, dėmesį sutelkiant į astmos fenotipus, būdingus vyresnio amžiaus bei rūkantiems asmenims, kurių atsakas į gydymą esti blogas.

Astma yra įvairialypė liga, nulemta visumos sąveikaujančių genetinių ir aplinkos veiksnių. Ja sergant lėtinis uždegimas pažeidžia visą bronchų medį nuo centrinių iki periferinių kvėpavimo takų [1]. Pastaruosius kelis dešimtmečius plačiai aptarinėjama smulkiųjų kvėpavimo takų patofiziologija (smulkiaisiais laikomi mažesnio nei 2 mm skersmens kvėpavimo takai) bei jų pokyčių įtaka astmos patogenezei [2–6]. Deja, nors apžvalgų daugybė, originalių duomenų stokojama, mat pasiekti iširti smulkiuosius kvėpavimo takus yra sudėtinga, be to, neturima bendrų standartizuotų smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčių vertinimo kriterijų.

Per pastaruosius metus paaiškėjo, kad svarbiausias būdas, padedantis interpretuoti astmos klinikos bei patologijos įvairovę, yra fenotipo nustatymas. Juo remiantis galima individualizuoti gydymą pagal kiekvieną fenotipą atskiram pacientui. Atsižvelgiant į fenotipą, pacientai suskirstomi į pogrupius pagal prognozę ir parenkamas individualus tinkamiausias gydymas. Astmos fenotipas grindžiamas keliais kriterijais: 1) kvėpavimo takų imuninio uždegimo savybės (t. y. eozinofilinė bei ne eozinofilinė astma); 2) sukeliančius veiksniai (pvz.: alergenai, profesiniai veiksniai, fizinis krūvis ar aspirinas); 3) klinikinės savybės, ypač ligos sunkumas ir atsakas į gydymą (t. y. sunki astma, linkusi dažnai paūmėti astma, astma su negrįžtama kvėpavimo takų obstrukcija, gydymui atspari astma) [7].

Smulkiųjų kvėpavimo takų patologijos įtaka astmos fenotipams iki šiol nebuvo aptariama, juo labiau nebuvo svarstoma tikimybė, kad galimas atskiras smulkiųjų kvėpavimo takų astmos fenotipas. Kyla klausimas, ar smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčiai yra bendras visų astmos fenotipų bruožas ar jie būdingi tik konkretaus pogrupio pacientams. Galbūt smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčiai lemia nepakankamą atsaką į gydymą inhaliuojamaisiais vaistais, ypač jei jie neveikia būtent smulkiųjų kvėpavimo takų. Iš tiesų sergant gydomai atsparia astma smulkieji kvėpavimo takai gali turėti lemiamą įtaką.

SMULKIŪJŲ KVĖPAVIMO TAKŲ PATOLOGIJA SERGANT ASTMA

Kvėpavimo takų uždegimas ir remodeliavimasis – pagrindiniai astmos patologiniai požymiai [1]. Daugelio tyrimų duomenys rodo, kad, sergant astma, šie procesai vyksta ne tik stambiuosiuose, bet ir smulkiuosiuose kvėpavimo takuose [8, 9, 10, 11, 12, 13]. Nuo astmos mirusių asmenų autopsijos duomenims, limfocitų ir eozinofilų skaičius esti padidėjęs tiek stambiuosiuose, tiek smulkiuosiuose kvėpavimo takuose. Periferinių kvėpavimo takų uždegimas gali būti netiesiogiai tiriamas matuojant azoto oksido (NO) koncentraciją iškvepiamame ore [14, 15]. Pasitelkus matematinius modelius, galima išskirti bronchinio bei alveolinio NO kiekį ir netiesiogiai įvertinti periferinių kvėpa-

vimo takų uždegimą. Alveolinis NO siejamas su periferinių kvėpavimo takų uždegimo žymenimis (eozinofilų katijoninių baltymų koncentracija bei eozinofilų skaičiumi) astma sergančių vaikų [16] bei suaugusiųjų [17] bronchoalveoliniame skystyje (BAL). Sunkia astma sergančių pacientų iškvepiamame ore nustatomas didesnis alveolinio NO kiekis nei sergančių lengva bei vidutinio sunkumo astma.

ASTMOS PATOFIZIOLOGIJA. SMULKIŪJŲ KVĖPAVIMO TAKŲ VERTINIMAS

Normaliomis sąlygomis smulkieji kvėpavimo takai įtakos oro srauto pasipriešinimui beveik nedaro, tačiau endobronchine kateterizacija įrodyta, kad sergant astma jų pokyčiai gali reikšmingai prisidėti prie oro srauto pasipriešinimo [18].

Funkciniu požiūriu smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčiai lemia periferinės ventilacijos įvairialypiškumą, ankstyvą kvėpavimo takų užsidarymą ir oro spąstus. Nustatyta, kad, sergant astma, liekamasis tūris (angl. *residual volume*, RV) koreliuoja ir su periferinių kvėpavimo takų pasipriešinimu, tirtu atliekant endobronchinę kateterizaciją, ir su oro spąstų parametrais, vertintais didelės skiriamosios gebos kompiuterine tomografija [19, 20]. Taigi padidėjęs RV, o tiksliau padidėjęs RV santykis su visų plaučių talpa (TLC), galėtų būti oro spąstų rodiklis. Be to, įrodyta, kad forsuta gyvbinė talpa (FVC) atvirkščiai koreliuoja su

RV ir TLC santykiu [21], todėl FVC gali būti laikomas oro spąstų žymeniu.

Daugiacentrio klinikinio atsitiktinių imčių dvigubai aklo tyrimo (ICATSE) metu buvo lyginamas itin smulkių dalelių BDP/F (*Foster*[®]) ir didelių dalelių FP/S (*Seretide*[®]) efektyvumas gydant vidutinio sunkumo ir sunkia astma sergančius pacientus. Nustatyta, kad abu vaistai efektyviai pagerina plaučių funkciją (FEV₁), tačiau BDP/F efektyviau padidina forsuoatą gyvybinę talpą (FVC), t. y. labiau nei FP/S sumažina plaučių hiperinfliaciją. Manoma, kad statistiškai didesnis FVC padidėjimas BDP/F grupėje susijęs su didesniu oro spąstų ir smulkiųjų kvėpavimo takų obstrukcijos sumažėjimu. Taip yra todėl, kad *Foster*[®] įkvepiamos dalelės yra itin smulkios, du kartus mažesnės nei kitų sudėtinių vaistų, todėl tolygiai pasiskirsto ir gydo visą bronchų medį, tiek stambiuosius, tiek smulkiuosius kvėpavimo takus (pav.).

Krūtinės kompiuterine tomografija, net ir didelės skiriamosios gebos, įvertinami tik stambieji ir vidutinio stambumo kvėpavimo takai (2–2,5 mm skersmens). Tačiau neseniai sukurta programinė įranga, gebanti analizuoti plaučių parenchimos nuotraukas, galėtų teikti netiesioginę informaciją (tiek kokybinę ir kiekybinę) apie smulkiųjų kvėpavimo takų sutrikimus.

SMULKIEJI KVĖPAVIMO TAKAI SERGANT SUNKIA ASTMA

Iš visų astma sergančių pacientų apie 5–10 proc. astma yra sunki. Pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) sunkios astmos apibrėžimą, sunkios astmos fenotipui priskiriami šie pacientai: 1) sunkiai serga, netinkamai gydomi ar negydomi visiškai; 2) sunkiai gydomi dėl esamų gretutinių veiksnių, kurie sumažina gydymo efektyvumą (rūkymas, netinkamas vaistų vartojimas, gretutinės ligos); 3) nepaisant tinkamo gydymo maksimaliomis vaistų dozėmis, astma lieka nekontroliuojama, laikosi obstrukcija, dažnai kartojasi astmos paūmėjimai). Pastaruoju metu atlikta keletas sunkia astma sergančių pacientų tyrimų, dėmesį telkiant į smulkiuosius kvėpavimo takus.

Patologija

Nuo astmos paūmėjimų mirusių asmenų autopsijos duomenys rodo esant plaučių audinio intensyvų uždegimą

bei struktūrinius pokyčius, užsikimšusių kvėpavimo takų spindį [13, 22–24]. Sunkia astma sergančių pacientų transbronchinės biopsijos bei pooperacinėje medžiagoje taip pat nustatytas padidėjęs uždegimo ląstelių skaičius [25] ir statistiškai reikšmingai didesnis putliųjų ląstelių skaičius smulkiuosiuose kvėpavimo takuose lyginant su stambiaisiais [26]. Vienas klinikinis tyrimas lygino sunkia ir vidutinio sunkumo astma sergančių pacientų smulkiųjų kvėpavimo takų uždegimo charakteristikas transbronchinės biopsijos medžiagoje ir nustatė, kad sunkia astma sergančių pacientų grupėje neutrofilinis smulkiųjų kvėpavimo takų uždegimas esti stipresnis [11]. Tiriant naktine astma sergančių asmenų BAL skystį nustatytas reikšmingai padidėjęs uždegimo ląstelių skaičius lyginant su ne naktine astma sergančiais pacientais [27]. Nekontroliojamos astmos grupėje alveolinio NO kiekis nustatytas didesnis nei iš dalies ir visiškai kontroliuojamos astmos grupėje [17].

Taigi, šie duomenys rodo, kad sunkios astmos atvejais vyrauja sunkesnis kvėpavimo takų uždegimas bei kokybiškai kitoks uždegimas lyginant su iš dalies ar visiškai kontroliuojamos astmos atvejais.

Funkcija

Klasterinė analizė, atlikta norint identifikuoti išskirtinius sunkios astmos požymius, nustatė, kad lyginant su vidutinio sunkumo ar lengva astma, sunkios astmos atvejais daug dažnesni oro spąstai (padidėjęs RV ir TLC santykis) [21]. Taigi, atrodo, kad astmos sunkumas labiau susijęs su oro spąstų

fenomenu nei su obstrukcijos laipsniu. ENFU-MOSA (angl. *European Network For Understanding Mechanisms of Severe Asthma*) tyrimo duomenimis, sunkios astmos grupėje RV ženkliai didesnis nei lengvos ir vidutinio sunkumo astmos grupėse [28].

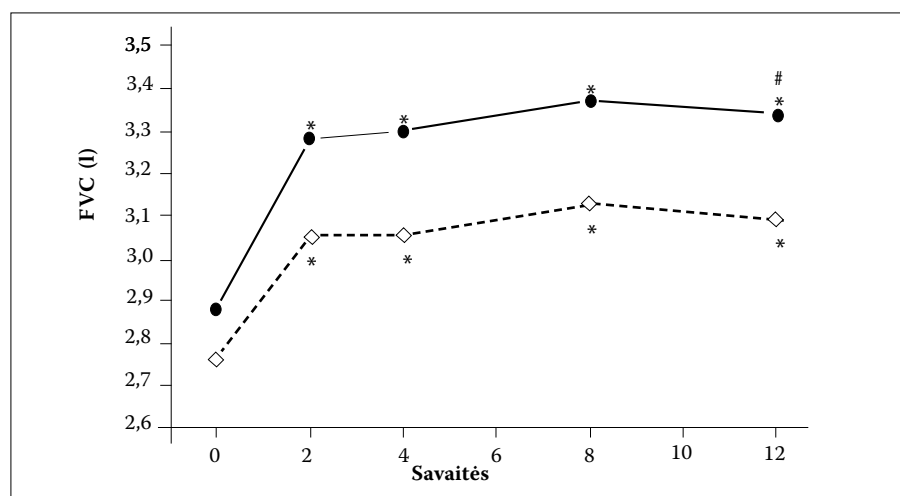
Impulsinė oscilometrija yra objektyvus ir neinvazinis plaučių funkcijos tyrimo metodas, leidžiantis ištirti ir smulkiųjų, ir stambiųjų kvėpavimo takų pasipriešinimą [29]. Neseniai atlikti tyrimai rodo, kad vaikų, sergančių nekontroliuojama astma, smulkiųjų kvėpavimo takų pasipriešinimas yra didesnis nei tų, kurių astma kontroliuojama [30].

Visi šie duomenys rodo, kad periferiniuose kvėpavimo takuose vykstantys pataloginiai procesai sergant sunkia astma lemia priešlaikinį smulkiųjų kvėpavimo takų užsidarymą išskvepiant bei oro spąstus kvėpavimo takuose.

VYRESNIO AMŽIAUS ILGĄ LAIKĄ ASTMA SERGANČIŲ PACIENTŲ SMULKIŲ KVĖPAVIMO TAKŲ POKYČIAI

Tyrimų su vyresnio amžiaus pacientais, sergančiais astma, pasaulyje atlikta nedaug. Beveik visuose tyrimuose, ypač atsitiktinių imčių kontroliuojamuosiuose, dalyvauja jauni pacientai, o vyresni nei 65 metų asmenys neįtraukiami, kad būtų išvengta obstrukcinių plaučių ligų įtakos. Nepaisant to, manoma, kad astma serga 7–9 proc. vyresnių nei 70 metų asmenų [31].

Astmos diagnozė ir gydymas vyresniems asmenims – didelis iššūkis



Pav. Forsuota gyvybinė talpa (FVC) matuota dviejose grupėse (BDP/F 400/24 µg/p: —•—; FP/S 500/100 µg/p: - - -◇- - -); *p < 0,001 lyginant su pradiniu, # p < 0,05 tarp gydymo grupių BDP/F – beklometazono dipropionatas/formoterolis; FP/S – flutikazono propionatas/salmeterolis.

Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G et al. *Allergy* 2007; 62 (10): 1182–1188

gydytojams. Astmos kontrolę bei gerą gydymo efektą lengviau pasiekti gydant jaunos pacientus nei vyresnius. Publikacijose nurodoma keletas priežasčių: nepakankamas simptomų suvokimas, netaisyklinga vaistų įkvėpimo technika, blogas atsakas į gydymą [31, 32]. Ar blogas atsakas į gydymą susijęs su smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčiais, iki šiol nebuvo nagrinėta.

Plaučių funkcijos rodikliai senstant fiziologiškai mažėja. Įrodyta, kad astma sergančių pacientų plaučių funkcija blogėja greičiau nei sveikų asmenų, o vyresnių pacientų – greičiau nei jaunų [33]. Be to, tyrimų duomenimis, vyresniems pacientams dažniau būna grįžtamos obstrukcijos epizodų, galiausiai lemiančių negrįžtamą bronchų obstrukciją [34–36].

Senėjant degeneruoja periferinių kvėpavimo takų elastinės skaidulos, palaipsniui nyksta jungiamasis kvėpavimo takų audinys [37, 38]. Šie senatviniai fiziologiniai pokyčiai gali turėti įtakos oro spąstų fenomenai, smulkiųjų kvėpavimo takų subliuškimui ir priešlaikiniam smulkiųjų kvėpavimo takų užsidarymui. Atlikus tyrimus su vyresniais astma sergančiais pacientais, nustatyta, kad ilgai astma sergančių pacientų oro spąstų žymuo, RV ir TLC santykis, yra ženkliai padidėjęs [35], lyginant su dar trumpą laiką astma sergančiais pacientais. Lieka neaišku, ar smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčių atsiranda dėl negrįžtamos bronchų obstrukcijos ar smulkiųjų takų patologija sąlygoja stabilią bronchų obstrukciją. Stabilioji bronchų obstrukcija vyresniame amžiuje svarbi diferencijuojant astmą nuo LOPL. Prieš keletą metų paskelbtas tyrimas, kuriame buvo lyginama vyresnių asmenų astma ir LOPL sergančių pacientų negrįžtama bronchų obstrukcija [39]. Nors tyrimo metu nebuvo nustatyta ženklesnių plaučių funkcijos (t. y. stabilios bronchų obstrukcijos) skirtumų, grupės skyrėsi lėtinio uždegimo pobūdžiu bei kitais funkciniais parametrais, atspindinčiais periferinių kvėpavimo takų pokyčius. 5 metus stebint pacientus, sergančius astma su stabilia bronchų obstrukcija, pastebėtas greitesnis plaučių funkcijos blogėjimas lyginant su visiškai grįžtama bronchų obstrukcija [40]. Nustatyta, kad plaučių funkcijos blogėjimas yra tiesiogiai susijęs su RV padidėjimu sergant astma su stabilia bronchų obstrukcija. Šie tyrimai rodo, kad stabilioji bronchų obstrukcija susijusi su smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčiais.

ASTMA SERGANČIŲ RŪKANČIŲ PACIENTŲ SMULKIŲJŲ KVĖPAVIMO TAKŲ POKYČIAI

Panašiai kaip ir bendrojoje populiacijoje, rūko iki 30 proc. astma sergančių pacientų [41]. Deja, kaip rūkymo sukelti patologiniai procesai atsiliepia astmos patogenezėi, nėra išsiaiškinta.

Tabako rūkymas neigiamai veikia natūralią astmos eigą ir baigtį, blogina atsaką į gydymą. Iš tiesų astma sergančių rūkančių pacientų plaučių funkcija blogėja sparčiau [33], dažnėja paūmėjimai [42], blogėja astmos kontrolė [42, 43]. Nustatyta, kad astma sergančių rūkančių pacientų kvėpavimo takų jautrumas inhaliuojamiesiems gliukokortikoidams (IGK) yra sutrikęs. Kai kurie autoriai teigia, kad ši problema bent iš dalies gali būti išsprendžiama padidinus standartinę IGK dozę [44]. Preliminarių tyrimų rezultatai atskleidė, kad leukotrienų receptorių antagonistų vartojimas gydant rūkančius astmos pacientus sąlygojo reikšmingą didžiausio iškvėpimo oro srauto greičio (PEF) padidėjimą [45]. Kartu su teofilinu vartojamo beklometazono efektyvumas dar didesnis [46]. Šie duomenys leidžia teigti, kad astma sergančių rūkančių pacientų atsparumą IGK galima įveikti padidinus IGK dozę ar/ir papildomai skyrus vaistų nuo uždegimo. Įrodyta, kad rūkymas skatina kvėpavimo takų neutrofilinį uždegimą, o mažina eozinofilinį [47–49]. Neseniai atliktas klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 147 astma sergantys asmenys, rodo, kad rūkymas labiau skatina kvėpavimo takų remodeliavimąsi (lyginta su metusiu rūkyti ar niekada nerūkiusiųjų kvėpavimo takais). Šio tyrimo duomenimis, rūkančiųjų transbronchinės biopsijos medžiagoje rasta daugiau putliųjų ląstelių ir mažiau eozinofilų nei niekada nerūkiusių [50].

Nustatyta keletas mechanizmų, kaip rūkymas sumažina uždegimo ląstelių jautrumą gliukokortikoidams. Visų pirma, sergant astma, kai skrepliuose nerandama eozinofilų, blogiau reaguojama į gydymą gliukokortikoidais [51]. Antra, rūkančiųjų periferinio kraujo mononuklearinėse ląstelėse gliukokortikoidams jautrių beta receptorių yra santykinai daugiau nei niekada nerūkiusių astma sergančių pacientų ląstelėmis [52]. Trečia, rūkančiųjų alveoliniuose makrofaguose yra mažiau histono dekarboksilazės 2, o tai

didina uždegimo genų raišką ir sumažina jautrumą gliukokortikoidams [53, 54]. Cigarečių dūmai sukelia bronchų epitelio pažeidimą ir proliferaciją [55], skatina gleivių gamybą [50] bei blogina įkvėpiamųjų vaistų pasiskirstymą plaučių audinyje [56].

Brussell su bendr. atliko klinikinį realių sąlygų tyrimą, kuriame tyrė itin smulkių dalelių sudėtinio vaisto beklometazono dipropionato 100 µg ir formoterolio 6 µg (BDP/F) efektyvumą ir saugumą gydant tiek rūkančius, tiek nerūkančius nuolatine astma sergančius pacientus. Nustatyta, kad itin smulkių dalelių BDP/F reikšmingai pagerino tiek rūkančių, tiek nerūkančių astma sergančių pacientų plaučių funkciją. Manoma, kad tai susiję su vaisto itin smulkių dalelių forma, lemiančia tolygų vaisto pasiskirstymą visame plaučių audinyje, tiek stambiuose, tiek smulkiuose kvėpavimo takuose.

APIBENDRINIMAS

Įvertinus atliktus klinikinius tyrimus vis dėlto lieka neaišku, ar smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčiai būdingi kiekvienam astma sergančiam pacientui ar tik tam tikriems fenotipams. Įrodyta, kad sergant sunkia astma atsiranda smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčių [11, 57, 21]. Jų nustatoma ir vyresnio amžiaus ilgai astma sergantiems asmenims (su stabilia bronchų obstrukcija ar be jos) [35, 40]. Galiausiai neigiamai smulkiuosius kvėpavimo takus veikia ir cigarečių dūmai, jei sergantis astma asmuo rūko [58, 59].

Gydant astmą, kurios patogenezėje svarbūs smulkieji kvėpavimo takai, farmakologiniu požiūriu naudingi vaistai, garantuojantys tolygų vaisto pasiskirstymą kvėpavimo takuose, ypač periferinėse jų dalyse. Tyrimais patvirtinta, kad itin smulkių dalelių inhaliuojamojo gliukokortikoido ir jo fiksuotų dozių derinys su ilgai veikiančiu beta 2 agonistu (*Foster*[®]) gali keisti smulkiųjų kvėpavimo takų parametrus bei jų biologinius žymenis [60–63].

LITERATŪRA

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA), 2011. Available from: <http://www.ginasthma.org/> (last accessed 1 December 2011).
2. Burgel PR. The role of small airways in obstructive airway diseases. *Eur Respir Rev* 2011; 20:23–33.
3. Contoli M, Bousquet J, Fabbri LM et al. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. *Allergy* 2010; 125:830–7.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 63) redakcijoje.