

Značenje malih dišnih putova u astmi

The Importance of Small Airways in Asthma

MARKO JAKOPOVIĆ

Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“
KBC Zagreb, 10000 Zagreb, Jordanovac 104

SAŽETAK Astma je kronična upalna bolest dišnih putova. Upala u astmi nije prisutna samo u velikim, već i u malim dišnim putovima. Opstrukcija i upala malih dišnih putova posebno su važne u noćnoj astmi, astmi izazvanoj naporom te astmi s učestalim egzacerbacijama. U dijagnosticiranju i praćenju bolesnika s astmom moguće je procijeniti stupanj opstrukcije i upale u malim dišnim putovima neinvazivnim metodama: spirometrijom, pletizmografijom, kompjutorskom tomografijom visoke rezolucije te frakcijom izdahnutog NO. Razvoj inhalacijskih kortikosteroida vrlo sitnih čestica omogućio je liječenje upale u malim dišnim putovima te postizanje jednake ili bolje kontrole astme uz značajno niže doze inhalacijskih kortikosteroida.

KLJUČNE RIJEČI astma, mali dišni putovi, upala, ultrafine čestice, inhalacijski kortikosteroidi

SUMMARY Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways. Inflammation in asthma is not only present in large airways, but also present in small, peripheral airways. Obstruction and inflammation of small airways is especially associated with nocturnal asthma, exercise-induced asthma, and asthma with frequent exacerbations. In diagnosis and monitoring of asthma patients, it is important to estimate inflammation and degree of obstruction of small airways with non-invasive methods: spirometry, plethysmography, high resolution computed tomography and fractional exhaled NO. Development of ultrafine particles inhaled corticosteroids enabled us to treat inflammation of small airways and achieve a similar or even better asthma control with significantly lower inhaled corticosteroid doses.

KEY WORDS asthma, small airways, inflammation, ultrafine particles, inhaled corticosteroids



Astma je kronična upalna bolest dišnih putova karakterizirana hiperreaktivnošću bronha i povremenim epizodama opstrukcije dišnih putova. Glavni uzrok patoloških promjena u astmatičara jest kronična, neinfektivna upala dišnih putova. Upalna teorija postavljena je prije više od sto godina analizom uzoraka dišnih putova i plućnog parenhima s obdukcije bolesnika koji su umrli od astme (1, 2). Glavne patološke i strukturne promjene u bolesnika s astmom uključuju ozljedu epitela, zadebljanje glatkih mišića dišnih putova, hiperplaziju žlijezda, subepitelnu fibrozu te infiltraciju stijenke dišnih putova upalnim stanicama (1). Uvođenjem inhalacijskih kortikosteroida u liječenje došlo je do znatnog poboljšanja u kontroli same bolesti, uz smanjenje broja egzacerbacija. Međutim unatoč terapiji kortikosteroidima, samim ili u kombinaciji s dugodjelujućim beta-2-adrenergičkim agonistima (engl. LABA, long-acting beta-2 adrenergic agonists), znatan broj bolesnika i dalje nema dobru kontrolu bolesti. Unatrag nekoliko godina spoznalo se da je jedan od ključnih razloga slabe kontrole bolesti unatoč terapiji stalna nekontrolirana upala u perifernim, malim dišnim putovima. Pojedini fenotipovi astme povezuju se s upalom u malim dišnim putovima: astma izazvana naporom, noćna astma te astma s učestalim egzacerbacijama (3). Inhalacij-

ski kortikosteroidi, najvažniji protuupalni lijekovi u liječenju astme, ne dopiru u dovoljnoj mjeri u distalne dišne putove te tako ne mogu učinkovito djelovati na upalu u malim dišnim putovima.

Upala u malim dišnim putovima i plućnom parenhimu

Astma je karakterizirana infiltracijom dišnih putova upalnim stanicama i aktivacijom Th2-imunosnog odgovora koji je karakteriziran stvaranjem brojnih citokina, prije svega IL-5, IL-4, IL-9 i IL-13. Većina provedenih istraživanja dokazala je upalu u velikim dišnim putovima zbog lakše dostupnosti velikih dišnih putova bronhoskopskoj biopsiji. Prvi radovi koji su upućivali na važnost upale u perifernim dišnim putovima i plućnom parenhimu nastali su kao rezultat analize tkiva s obdukcije bolesnika koji su umrli zbog astme (4). Ti su radovi pokazali da je upala prisutna u svim dišnim putovima, od centralnih do perifernih. Malim dišnim putovima smatraju se oni koji imaju unutarnji promjer manji od 2 mm. U stijenici velikih i malih dišnih putova nalaze se brojne upalne stanice: eozinofili, limfociti, makrofagi i T-limfociti. Sve navedene upalne stanice nalaze se u jednakoj mjeri u velikim i malim dišnim putovima te u plućnom parenhimu.

Hamid i suradnici pokazali su prisutnost upale u velikim i u malim dišnim putovima, međutim nalaz njihova istraživanja bio je da je upala u malim dišnim putovima intenzivnija nego u velikima (5). U distalnim dišnim putovima nađena je povišena koncentracija IL-5, IL-5 mRNA te IL-4 mRNA, u usporedbi s centralnim dišnim putovima (5). Ni raspodjela upalnih stanica u stijenci malih i velikih dišnih putova nije jednaka. Većina CD45+ limfocita i eozinofila u malim dišnim putovima nalazi se između glatkih mišićnih stanica i priležećih alveola, dok se u velikim dišnim putovima navedene upalne stanice nalaze između epitelne bazalne membrane i glatkih mišića. Navedene razlike posljedica su različitih mehanizama regrutiranja upalnih stanica i/ili različitog stvaranja kemokina i citokina u centralnim i perifernim dišnim putovima. Na primjer, pojačana je ekspresija eotaksina, molekule koja privlači eozinofile, u perifernim dišnim putovima (7).

Noćna astma fenotip je astme karakteriziran simptomima koji se javljaju uglavnom noću. Jednu od glavnih uloga u patogenezi noćne astme ima upala u malim dišnim putovima. Kraft i suradnici pokazali su da je upala u plućnom parenhimu i malim dišnim putovima izraženija u malim dišnim putovima bolesnika s noćnom astmom nego u bolesnika s tzv. klasičnom astmom (8). U bolesnika s noćnom astmom nađen je povećan broj eozinofila, makrofaga i CD4+ stanica u usporedbi s bolesnicima koji nisu imali noćnu astmu. Također, povećan je bio broj upalnih stanica u plućnom parenhimu tijekom noći u usporedbi s brojem upalnih stanica tijekom dana (8). I konačno, u bolesnika s noćnom astmom došlo je do znatnijeg povećanja broja upalnih stanica u malim dišnim putovima tijekom noći u usporedbi s velikim dišnim putovima (8). Jedan od mogućih mehanizama koji dovodi do povećanog broja eozinofila tijekom noći jest povećan broj CD4+ stanica tijekom noći u plućnom parenhimu te smanjen afinitet glukokortikosteroidnih receptora na upalnim stanicama tijekom noći (8).

U bolesnika s astmom rezistentnom na steroide dolazi do prekomjerne ekspresije glukokortikoidnog receptora beta (GR- β). Navedeni receptori nalaze se u CD3+ limfocitima, eozinofilima, neutrofilima i makrofagima. U bolesnika koji su umrli od astme nađen je povećan broj upalnih stanica s pojačanom ekspresijom GR- β -receptora u perifernim dišnim putovima, što upućuje na važnost perifernih dišnih putova u bolesnika s teškom, astmom rezistentnom na steroid (9). U bolesnika s teškom astmom ovisnom o steroidima također je nađena znatna upala u malim dišnim putovima.

Razvojem fleksibilne, fiberoptičke bronhoskopije postalo je moguće uzeti materijal za biopsiju i iz perifernih dišnih putova i plućnog parenhima. Brojna istraživanja uspoređivala su bioptičke uzorke iz velikih dišnih putova s uzorcima iz malih dišnih putova u astmatičara. Astmatičari tako imaju znatno više mastocita u perifernim dišnim putovima u usporedbi s velikim dišnim putovima (10). Navedena razlika u distribuciji mastocita nije nađena u zdravih osoba. Mastociti u astmatičara također imaju višu koncentraciju IgE-receptora na površini u usporedbi sa zdravim osobama (11). Jedno od objašnjenja za smanjen broj mastocita u velikim dišnim putovima astmatičara jest terapija inhalacijskim kortikosteroidima koji znatno smanjuju broj mastocita u velikim dišnim putovima.

Međutim navedeno objašnjenje naglašava da inhalacijski kortikosteroidi slabo dopiru u periferne, male dišne putove, što dovodi do navedene razlike u koncentraciji mastocita koja se ne primjećuje u zdravih osoba (1).

Remodeliranje malih dišnih putova

Jedna od karakteristika astme jest i remodeliranje dišnih putova. Remodeliranje je naziv koji se rabi za strukturne promjene u dišnim putovima koje se ne nalaze u zdravih osoba (12). Remodeliranje dišnih putova nastaje kao posljedica dugotrajne upale u dišnim putovima. Strukturne promjene uključuju gubitak integriteta epitela, zadebljanje bazalne membrane, subepitelnu fibrozu, povećanje broja žlijezda u stijenci dišnih putova, hipertrofiju glatkih mišićnih stanica, smanjen integritet hrskavičnog tkiva te pojačanu vaskularizaciju dišnih putova (12). Remodeliranje je osobito prisutno u vanjskom dijelu malih dišnih putova te je karakterizirano pojačanim odlaganjem fibronektina, kolagena I i III te pojačanom ekspresijom matriksmetaloproteinaza 1, 2 i 9 (MMP). Promjene u vanjskim dijelovima malih dišnih putova u bliskoj su vezi s perialveolarnim prostorima te mogu dovesti i do strukturnih promjena u plućnom parenhimu (1). Iako direktan utjecaj promjena na malim dišnim putovima na plućnu funkciju nije potpuno dokazan, remodeliranje malih dišnih putova i plućnog parenhima velik je farmakoterapijski izazov s obzirom na slabu distribuciju većine inhalacijskih kortikosteroida na periferiju pluća (1).

Hiperreaktivnost i mali dišni putovi

Bronhalna hiperreaktivnost naziv je koji se rabi za izraženije suženje dišnih putova do kojega dovodi povećana osjetljivost dišnih putova nakon izlaganja različitim stimulusima. Bronhalna hiperreaktivnost jedno je od osnovnih obilježja astme. Rizičan je čimbenik za razvoj astme te lošiji prognostički čimbenik u bolesnika s astmom (13, 14). Poznato je da upala i remodeliranje u velikim dišnim putovima znatno pridonose bronhalnoj hiperreaktivnosti. Novija istraživanja upućuju na to da astmatičari s izraženom bronhalnom hiperreaktivnosti imaju jače izraženu opstrukciju malih dišnih putova (15). Međutim nema previše spoznaja o utjecaju upale u malim dišnim putovima na bronhalnu hiperreaktivnost. Telenga i suradnici proveli su istraživanje na 94 bolesnika od kojih su 34 imala opstrukciju malih dišnih putova. Pokazali su da je bronhalna hiperreaktivnost bila znatno izraženija u bolesnika koji su imali opstrukciju malih dišnih putova. Također, vrijednosti FEV1, FVC i FEV1/FVC bile su znatno niže u skupini bolesnika s prisutnom opstrukcijom malih dišnih putova, kao i reverzibilnost na primjenu bronhodilatatora. Nadalje, bolesnici s opstrukcijom malih dišnih putova uzimali su znatno više doze inhalacijskih steroida kako bi postigli kontrolu bolesti. Autori su zaključili da su astmatičari s opstrukcijom i na razini malih dišnih putova imali znatnije izraženu hiperreaktivnost bronha neovisno o vrijednostima FEV1 (16). Strukturne promjene i upala u velikim, ali i u malim dišnim putovima znatno pridonose bronhalnoj hiperreaktivnosti. Opstrukcija malih dišnih putova prisutna je u djece s hiperreaktivnosti bronha, kao i u odraslih s blagom astmom i hiperreaktivnim bronhima (15).

Kako mjeriti opstrukciju i upalu u malim dišnim putovima?

Standardne mjere plućne funkcije, kao što su FEV1 i PEF mjere stupanj opstrukcije u velikim dišnim putovima i slabo koreliraju s opstrukcijom u malim dišnim putovima. Opstrukcija malih dišnih putova definirana je kao pad vrijednosti MEF50 (engl. mean expiratory flow) na 50% ili ispod 50% od prediktivne normalne vrijednosti. Ostali spirometrijski parametri kao što su snižen MEF25-75, povećan rezidualni volumen (RV), odnos RV i totalni kapacitet pluća (TLC), također mogu dati uvid u stupanj opstrukcije na razini malih dišnih putova. Pletizmografija daje točniji uvid u mjerenje plućnih volumena, međutim nije dostupna u svim centrima.

Slikovne metode poput kompjutorske tomografije visoke rezolucije (HRCT, engl. high resolution computed tomography) daju uvid u plućni parenhim i male dišne putove. Jedna od karakteristika opstrukcije malih dišnih putova jest i zarobljavanje zraka (engl. air trapping) koje se može prikazati i kvantificirati HRCT-om. HRCT također može prikazati peribronhalnu upalu, remodeliranje i zadebljanje stijenke malih dišnih putova te bronhalnu mukoidnu impakciju (17). Međutim HRCT se zbog skupocine i ionizirajućeg zračenja ne rabi rutinski u mjerenju i praćenju opstrukcije malih dišnih putova.

Neinvazivne metode kao što su inducirani sputum, frakcija NO u izdahnutom zraku (FeNO, engl. fractional exhaled nitric oxide) i kondenzacija daha rabe se u brojnim plućnim bolestima za mjerenje stupnja upale i oksidativnog stresa u malim dišnim putovima pa tako i u astmi. Najviše korištena metoda danas je FeNO. FeNO se rabi kao mjera stupnja eozinofilne upale. To je jednostavna i široko dostupna metoda kojom se može procijeniti stupanj eozinofilne upale i u malim dišnim putovima (1).

U bolesnika s astmom nađena je povišena koncentracija karboksimetil-lizina (CML) u induciranom sputumu. CML je pokazatelj kronične upale i oksidativnog stresa u alveolarnim epitelnim stanicama (18).

U konačnici, znatan broj biomarkera koji se mogu mjeriti u izdahnutom zraku, kao što su endotelin 1, eotaksin 1, RANTES i vodikov peroksid, u fazi je istraživanja i validacije kako bi ušli u rutinsku kliničku praksu (1).

Liječenje upale u malim dišnim putovima – važnost veličine čestica

Inhalacijski kortikosteroidi osnovni su protuupalni lijekovi za liječenje astme. Liječenje inhalacijskim kortikosteroidima brzo djeluje na upalu u velikim dišnim putovima i brzo poboljšava FEV1. Nasuprot brzom poboljšanju FEV1, smanjenje bronhalne hiperreaktivnosti događa se postupno i u većine astmatičara ne nestaje ni nakon dugotrajne terapije (19). Praćenje učinka liječenja astme prema stupnju bronhalne hiperreaktivnosti, nasuprot mjerenju FEV1, može poboljšati klinički ishod i kontrolu bolesti te smanjiti stupanj remodeliranja (20).

Tradicionalni inhalacijski kortikosteroidi s česticama većim od 5 µm slabo prodiru u male dišne putove i alveole; doza fluti-

kazon-propionata u perifernim dišnim putovima samo je 10% koncentracije lijeka u odnosu na velike dišne putove (21). Inhalacijski kortikosteroidi s vrlo sitnim česticama, veličine od 1 do 5 µm zanimljiva su strategija liječenja upale u malim dišnim putovima. Razvojem potisnog plina hidrofluoroalkana (HFA, engl. hydrofluoroalkane) omogućena je izrada novih inhalatora s potisnim plinom (pMDI, engl. pressurized metered dose inhalers) koji mogu generirati vrlo sitne čestice, veličine 1-1,5 µm. Vrlo sitne čestice te smanjena brzina generiranog aerosola omogućavaju bolje odlaganje u perifernim, malim dišnim putovima i alveolama (22). Također, HFA je ekološki prihvatljiv jer ne djeluje štetno na ozon.

U kliničkoj su upotrebi tri inhalacijska kortikosteroida vrlo sitnih čestica: HFA – beklometazon dipropionat, HFA – flunvezolid i HFA – ciklezonid. U Hrvatskoj su dostupna dva od njih: HFA – beklometazon dipropionat, zaštićenog imena Qvar, i HFA – ciklezonid. Svi navedeni dokazano smanjuju opstrukciju malih dišnih putova u usporedbi sa starijim MDI-inhalerima. Inhalacijski kortikosteroidi vrlo sitnih čestica nova su terapijska opcija u liječenju bolesnika s astmom, posebice bolesnika s izraženom opstrukcijom na razini malih dišnih putova.

Koliko je kliničko značenje vrlo sitnih čestica pokazali su Barnes i suradnici koji su dokazali da je stupanj kontrole astme moguć s dvostruko nižom dozom ako se rabe inhalacijski kortikosteroidi vrlo sitnih čestica u usporedbi s konvencionalnim inhalacijskim kortikosteroidima (23). Također, inhalacijski kortikosteroidi vrlo sitnih čestica značajnije smanjuju bronhalnu hiperreaktivnost u usporedbi s tradicionalnim kortikosteroidima (24). Iako vrlo sitne čestice, veličine oko 1 µm, bolje prodiru u periferne dišne putove, vezanje tako malih čestica na stijenku dišnih putova može biti smanjeno te jedan dio čestica biva izdahnut. Također, kako male čestice prodiru duboko u alveole, veća je resorpcija kortikosteroida u sistemsku cirkulaciju. Međutim obje potencijalne zamjerke vrlo sitnim česticama nisu se pokazale klinički značajnima (3).

ZAKLJUČAK

Astma je bolest karakterizirana upalom, remodeliranjem i hiperreaktivnošću dišnih putova. Upala i remodeliranje nisu prisutni samo u velikim već i u malim dišnim putovima te plućnom parenhimu. Upala u malim dišnim putovima prisutna je i u blagoj astmi te je odgovorna za neke fenotipove astme kao što su noćna astma, astma izazvana naporom te astma s učestalim egzacerbacijama. Također, u većine astmatičara upala u distalnim dišnim putovima jače je izražena nego u velikima te je potrebno procijeniti stupanj upale u malim dišnim putovima kako bi se primijenila odgovarajuća terapija. Tradicionalni inhalacijski kortikosteroidi osnovni su lijekovi za liječenje astme, međutim slabo prodiru u male dišne putove. Razvoj inhalacijskih kortikosteroida vrlo sitnih čestica, poput HFA – beklometazon dipropionata i HFA – ciklezonida, omogućio je bolje odlaganje i prodiranje lijeka u male dišne putove i alveole te liječenje upale u perifernim dišnim putovima.

LITERATURA

- HAMID Q. Pathogenesis of small airways in asthma. *Respiration* 2012;84:4-11.
- CURSCHMANN H. Über Bronchiolitis exudativa und ihr Verhältnis zum Asthma nervosum. *Dtsch Arch Klin Med* 1882;32:1-34.
- BJERMER L. Targeting small airways, a step further in asthma management. *Clin Resp J* 2011;5:131-5.
- CARROL N, COOKE C, JAMES A. The distribution of eosinophils and lymphocytes in the large and small airways of asthmatics. *Eur Respir J* 1997;10:292-300.
- HAMID Q, SONG Y, KOTSIMBOS TC i sur. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:44-51.
- HALEY KJ, SUNDAY ME, WIGGS BR i sur. Inflammatory cell distribution within and along asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:565-72.
- TAHA RA, MINSHALL EM, MIOTTO D i sur. Eotaxin and monocyte chemotactic protein – 4 mRNA expression in small airways of asthmatics and nonasthmatic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:476-83.
- KRAFT M, DJUKANOVIC R, WILSON S i sur. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1505-10.
- CHRISTODOULOPOULOS P, LEUNG DY, ELLIOTT MW i sur. Increased number of glucocorticoid receptor-beta-expressing cells in the airways in fetal asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:479-84.
- WENZEL SE, SZEFLER SJ, LEUNG DY i sur. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:737-43.
- BALZAR S, CHU HW, STRAND M i sur. Relationship of small airway chymase – positive mast cells and lung function in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:431-9.
- BERGERON C, TULIC MK, HAMID Q. Airway remodelling in asthma: from benchside to clinical practice. *Can Respir J* 2010;17:85-93.
- JANSEN DF, SCHOUTEN JP, VONK JM i sur. Smoking and airway hyperresponsiveness especially in the presence of blood eosinophilia increase the risk to develop respiratory symptoms: a 25-year follow-up study in the general adult population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:259-64.
- PEAT JK, WOOLCOCK AJ, CULLEN K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 1987 70:171-9.
- SIMON MR, CHINCHILLI VM, PHILLIPS BR i sur. Forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity and FEV1/forced vital capacity ratio in relation to clinical and physiological parameters in asthmatic children with normal FEV1 values. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:527-34.
- TELENGA ED, Van den BERGE M, TEN HACKEN NH i sur. Small airways in asthma: their independent contribution to the severity of hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 2013;41:752-4.
- LEE YM, PARK JS, HWANG JH i sur. High-resolution CT findings in patients with near-fatal asthma: comparison of patients with mild-to-severe asthma and normal control subjects and changes in airway abnormalities following steroid treatment. *Chest* 2004;126:1840-8.
- KANAZAWA H, KYOH S, ASAI i sur. Validity of measurement of two specific biomarkers for the assessment of small airways inflammation in asthma. *J Asthma* 2010;47:400-6.
- DOUMA WR, KERSTJENS HA, De GOOLJER A i sur. Initial improvements in lung function and bronchial hyperresponsiveness are maintained during 5 years of treatment with inhaled beclomethasone dipropionate and terbutaline. *Chest* 2002;121:151-7.
- SONT JK, WILLEMS LN, BEL EH i sur. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1043-51.
- ESMAILPOUR N, HÖGGER P, RABE KF i sur. Distribution of inhaled fluticasone propionate between human lung tissue and serum in vivo. *Eur Respir J* 1997;10:1496-9.
- ULRIK CS, LANGE P. Targeting small airways in asthma: improvement in clinical benefit? *Clin Resp J* 2011;5:125-30.
- BARNES N, PRICE D, COLICE G i sur. Asthma control with extra-fine-particle hydrofluoroalkane-beclomethasone vs. large-particle chlorofluorocarbon-beclomethasone: a real-world observational study. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1521-32.
- COHEN J, POSTMA DS, DOUMA WR i sur. Particle size matters: diagnostics and treatment of small airways involvement in asthma. *Eur Respir J* 2011;37:532-40.



ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:

Doc. dr. sc. Marko Jakopović, dr. med.
Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“
KBC Zagreb
10000 Zagreb, Jordanovac 104
e-mail: marko.jakopovic@kbc-zagreb.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

2. 4. 2013.
April 2, 2013

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

9. 5. 2013.
May 9, 2013

