

OBSTRUKCINĖS PLAUČIŲ LIGOS I: bronchinės astmos ir LOPL persidengimo sindromas

Virginija Šileikienė

Vilniaus universiteto Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika,
VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – didžiulė šiuolaikinės medicinos problema, nes visuomenė sensta, o rūkymo įpročiai, aplinkos užterštumo ir profesinio kenksmingumo problema išlieka. Ligos pradžia nepastebima, simptomų ilgą laiką pacientas nevertina kaip svarbių, todėl liga dažnai laiku nediagnozuojama ir nepradedama gydyti. Pasaulio sveikatos organizacija prognozuoja, kad 2030 m. LOPL bus trečia tarp dažniausių mirties priežasčių pasaulyje. Sergamumas LOPL įvairių epidemiologinių tyrimų duomenimis Europoje svyruoja nuo 2,1 iki 26,1 proc. [1]. Dėl didelio sergamumo ir gydymo kaštų LOPL yra nemaža ekonominė našta sveikatos apsaugos sistemai.

Siekiant pagerinti sergančiųjų LOPL gydymą, pastaraisiais metais išaugo susidomėjimas įvairiais šios ligos fenotipais. Ypač daug diskusijų kelia astmos ir LOPL persidengimo (sanklodos) fenotipas.

LOPL ir bronchinė astma yra atskiros ligos, turinčios savitą bruožų, tačiau kai kuriems ligoniams būna abiejų šių ligų požymių. Klinikinėje praktikoje su persidengimo fenotipu paprastai siejami astma sergantys rūkantys (ar rūkę) asmenys, kuriems nustatoma nevisiškai grįžtama bronchų obstrukcija, arba LOPL sergantys ligoniai, kuriems pasireiškia kai kurie astmai būdingi požymiai. Dauguma tyrėjų šį dviejų ligų persidengimo sindromą laiko vienu iš LOPL fenotipų. Norint tiksliai diagnozuoti LOPL ir bronchinės astmos sanklodos fenotipą, reikia išsamaus specializuoto paciento ištyrimo,

įskaitant klinikinius požymius, spirometriją su bronchų plėtimo mėginiu, eozinofilinio uždegimo identifikavimą, plaučių talpų ir dujų difuzijos ištyrimą ir net krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją [2]. Pagrindinis šios pacientų grupės išskyrimo tikslas – atrinkti pacientus, kuriems tikėtinas geresnis gydymo įkvepiamaisiais gliukokortikosteroidais (IKS) efektas.

Apibrėžimas ir klinikiniai požymiai.

Nėra vieno visuotinai priimto bronchinės astmos ir LOPL persidengimo sindromo apibrėžimo. Identifikuoti bronchinės astmos ir LOPL persidengimo fenotipą reikia apibūdinti tą rūkančiųjų ir LOPL sergančiųjų ligonių dalį, kuriai pasireiškia kai kurie bronchinei astmai būdingi patogeneziniai ir uždegimo simptomai. Šiems pacientams būdingi dažnesni ligos paūmėjimai (t. y. du ar daugiau kartų per metus), mažesnis fizinis pajėgumas, blogesnė gyvenimo kokybė, daugiau respiracinių simptomų (ypač dusulio ir švokštimo), negu sergantiesiems „gryna“ LOPL [3]. Pagal GINA ir GOLD 2014m. apibrėžimą, bronchinės astmos ir LOPL persidengimo sindromui būdinga nuolatinė kvėpavimo takų obstrukcija ir keli požymiai, paprastai siejami su bronchine astma, bei keli požymiai, būdingi LOPL [4]. Kiti autoriai apibrėžia šį fenotipą konkrečiau, pvz., Izquierdo-Alonso su bendraautoriais nurodo, kad bronchinės astmos ir LOPL persidengimo fenotipas būdingas LOPL sergantiems pacientams, kurių rūkymo „stažas“ ilgesnis kaip 10 pakmečių, kuriems yra negrįžtama bronchų obstrukcija

($FEV_1/FVC < 0,7$), tačiau iki 40 m. amžiaus nustatyta astmai būdingų požymių, nesutrikusi dujų difuzija ir nėra radiologinių plaučių emfizemos požymių [5]. Tačiau labai svarbu suvokti, kad nuolatinės kvėpavimo takų obstrukcijos buvimas bronchine astma sergančiam ligoniui yra nebūtinai astmos ir LOPL persidengimo sindromas. Gerai žinoma, kad ligoniams, sergantiems sunkia astma, ilgai gali atsirasti nuolatinė kvėpavimo takų obstrukcija be jokių LOPL būdingų rizikos veiksnių ir požymių [6].

Bronchinės astmos ir LOPL persidengimo sindromas minimas kai kuriose pastaraisiais metais publikuotose nacionalinėse gairėse, pvz., Ispanijos, Čekijos, Suomijos. Ispanijos gairėse šio sindromo diagnostika paremta trimis didžiaisiais kriterijais (ryškiai teigiamas bronchų plėtimo mėginys ($FEV_1 > 400$ ml ir > 15 proc.), skreplių eozinofilija, anksčiau diagnozuota bronchinė astma, ir trimis mažaisiais kriterijais (padidėjusi kraujo IgE koncentracija, atopijos požymiai, teigiamas bronchų plėtimo mėginys ($FEV_1 > 200$ ml ir > 12 proc., nustatytas mažiausiai 2 kartus). Persidengimo sindromas diagnozuojamas, jei yra du didieji kriterijai arba vienas didysis ir 2 mažieji kriterijai [7]. Čekijos gairių didieji kriterijai yra ryškus bronchų plėtimo mėginys ($FEV_1 > 400$ ml ir > 15 proc.), teigiamas bronchų konstrikcijos provokacinis (metacholino ar fizinio krūvio) testas, iškvepiamo oro azoto oksido (FeNO) koncentracijos padidėjimas > 45 – 50 ir (arba) skreplių eozinofilija ≥ 3 proc., anksčiau buvę bronchinei astmai būdingi požymiai. Mažieji kriterijai – teigiamas bronchų plėtimo mėginys ($FEV_1 > 200$ ml ir > 12 proc.), padidėjusi IgE koncentracija, anksčiau buvę atopijos požymiai [8]. Ligoniu turi būti nustatyti du didieji kriterijai arba vienas didysis ir 2 mažieji kriterijai. Mišrus LOPL ir bronchinės astmos fenotipas paminėtas ir naujausiam 2015 m. Lietuvos pulmonologų LOPL diagnostikos ir gydymo sutarime.

Diagnostika. Pagrindinis požymis, skatinantis įtarti šį sindromą sergančiam LOPL, – reikšmingas bronchų obstrukcijos pagerėjimas po bronchus plečiančio vaisto inhaliacijos. Tačiau pats savaime šis požymis (be kitų) nėra diagnostinis persidengimo sindromui, nes teigiamas bronchų plėtimo mėginys ir taip yra nustatomas nemažai daliai sergančiųjų LOPL, pvz., UPLIFT tyrimo duomenimis, daugiau kaip 50 proc. LOPL sergančių pacientų [9]. Padidėjęs bronchų reaktyvumas būdingas beveik visiems bronchine astma sergantiems ir 2/3 LOPL sergančių ligonių bei 10–20 proc. sveikų žmonių [10]. Todėl manoma, kad svarbiausias požymis, padedantis išskirti persidengimo sindromą, yra skreplių eozinofilija. Kadangi šis tyrimas nėra rutiniškai atliekamas klinikinėje praktikoje, nustatyta, kad jį galėtų pakeisti netiesioginis eozinofilinio uždegimo tyrimas FeNO (ribinė reikšmė 23,5 ppb, jautrumas 62,1 proc., specifiskumas 70,5 proc.) [11]. Įdomu tai, kad gydant inhaliuojamais gliukokortikosteroidais LOPL sergančius ligonius, kuriems buvo išreikštas eozinofilinis uždegimas, jiems buvo nustatyta gerokai mažiau paūmėjimų, palyginti su tais, kuriems eozinofilinio uždegimo nebuvo [12].

Epidemiologija. Įvairių LOPL klinikinių tyrimų duomenimis, bronchinės astmos ir LOPL persidengimo fenotipas būdingas apie 5 proc. visų LOPL sergančių ligonių [13, 14]. Tačiau jeigu diagnostikai naudojamas anksčiau buvusių bronchinės astmos požymių kriterijus, persidengimo fenotipo dažnis padidėja iki 15,9 proc. [15]. Diagnozuojant pagal anksčiau minėtus Ispanijos sutarimo kriterijus, šio fenotipo dažnis siekia 12 proc. [5]. Apibendrinus COPD Gene tyrimo duomenis paaiškėjo, kad 13 proc. LOPL sergančių pacientų buvo užrašytos ir bronchinės astmos diagnozės [3]. Epidemiologinio tyrimo EPISCAN, vykdyto Ispanijoje, duomenimis, bronchinės astmos ir LOPL sanklodos fenotipas nustatytas 17,4 proc. LOPL sergančių ligonių [16].

Gydymas. Duomenų apie šių ligonių gydymo ypatumus nėra daug, nes būtent šio fenotipo asmenys nebuvo įtraukti į daugumą klinikinių LOPL tyrimų. Vienintelis tyrimas, kuriame dalyvavo 472 mišraus bronchinės astmos ir LOPL fenotipo pacientai, parodė, kad gydant tiotropiu reikšmingai pagerėja kvėpavimo funkcijos rodikliai ir sumažėja skubios pagalbos vaistų poreikis [17].

Pagrindinis klausimas, kuris daugelį metų neduoda ramybės pulmonologams, yra įkvėpiamųjų gliukokortikosteroidų (IKS) vieta gydant LOPL. Kai kurie tyrimai parodė teigiamą IKS poveikį bronchų uždegimui, kvėpavimo funkcijai ir simptomams gydant LOPL pacientus, kuriems yra eozinofilinio uždegimo požymių [18, 19]. Du nedidelės apimties randomizuoti klinikiniai tyrimai parodė, kad, skiriant steroidų (tiek įkvėpiamųjų, tiek geriamųjų) atsižvelgiant į bronchų eozinofilinį uždegimą, buvo mažiau LOPL paūmėjimų ir pagerėjo pacientų gyvenimo kokybė, palyginti su tais pacientais, kuriems steroidų buvo skiriama atsižvelgiant į galiojančias gydymo gaires [20, 21].

Naujausios Ispanijos, Čekijos ir Suomijos gairės rekomenduoja skirti IKS visų sunku-

mo stadijų LOPL ligoniams, kuriems nustatomas mišrus bronchinės astmos ir LOPL persidengimo fenotipas [7, 8].

Tiriami nauji eozinofilų kiekį mažinantys vaistai. Vienas iš jų – IL-5 inhibitorius benralizumabas. Yra duomenų, kad šis vaistas retina paūmėjimus ir gerina kvėpavimo funkcijos rodiklius tiems LOPL sergantiems ligoniams, kuriems yra eozinofilinio uždegimo požymių [22].

Apibendrinimas. Bronchinės astmos ir LOPL persidengimo sindromas – vienas iš LOPL fenotipų, kuriam būdingi 3 pagrindiniai bruožai: padidėjęs bronchų ir sisteminis eozinofilinis uždegimas, padidėjęs bronchų obstrukcijos grįžtamumas ir geresnis gydymo IKS veiksmingumas. Nors nuomonės dėl šio fenotipo egzistavimo skiriasi (vieni mano, kad jis yra, kiti laiko, kad tokie ligoniai serga dviem ligomis: bronchine astma ir LOPL), yra aišku, kad pacientai, kuriems nustatytas bronchinės astmos ir LOPL persidengimo sindromas, skiriasi nuo tik bronchine astma ar tik LOPL sergančių pacientų. Jiems būdingi saviti klinikiniai simptomai, geresnė prognozė ir, svarbiausia, geresnis gydymo IKS veiksmingumas.

Literatūra

1. Atsou K, Chouaid C, Hejblum G. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. *BMC Med.* 2011; 9: 7.
2. Miravittles M, Alcázar B, Alvarez FJ, Bazús T, Calle M, Casanova C, et al. What pulmonologists think about the asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). *Int J Chron Obst Pulm Dis.* 2015; 10: 1321–1330.
3. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NH, Schroeder JD, Make BJ, et al. The clinical features of overlap between COPD and asthma. *Respir Res* 2011; 12: 127.
4. GINA/GOLD. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) 2014.
5. Izquierdo-Alonso JL, Rodriguez-González-moro JM, de Lucas-Ramos P, et al. Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med.* 2013; 107: 724–731.
6. Contoli M, Baraldo S, Marku B, et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: 830–837.
7. Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol.* 2012; 48: 331–337.

8. Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Official diagnosis and treatment guidelines Biomed of the Czech Pneumological and Phthisiological society: a novel phenotypic approach to COPD with patient oriented care. *Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013; 157: 189–201.
9. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2008; 31: 742–750.
10. Nakawah MO, Hawkins C, Barbandi F. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the overlap syndrome. *J Am Board Fam Med.* 2014; 26: 470–477.
11. Chou KT, Su KC, Huang SF, et al. Exhaled nitric oxide predicts eosinophilic airway inflammation in COPD. *Lung.* 2014; 192: 499–504.
12. Pascoe S, Locantore N, Dransfield M, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomized controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015; S2213–2600.
13. Miravittles M, Huerta A, Fernández-Villar JA, et al. Generic utilities in chronic obstructive pulmonary disease patients stratified according to different staging systems. *Health Qual Life Outcomes.* 2014; 12: 120.
14. Golpe R, Sanjuán López P, Cano Jiménez E, et al. Distribution of clinical phenotypes in patients with chronic obstructive pulmonary disease caused by biomass and tobacco smoke. *Arch Bronconeumol.* 2014; 50: 318–324.
15. Barrecheguren M, Román-Rodríguez M, Miravittles M. Is a previous diagnosis of asthma a reliable criterion for asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) in a patient with COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015.
16. Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med.* 2013; 107: 1053–1060.
17. Magnussen H, Bugnas B, van Noord J, et al. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir Med.* 2008; 102: 50–56.
18. Chanez P, Vignola AM, O'Shaughnessy T, et al. Costicosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Care Med.* 1997; 155: 1529–1534.
19. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2000; 356: 1480–1485.
20. Siva R, Green RH, Brightling CE, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2007; 29: 906–913.
21. McDonald V, Higgins I, Wood L, et al. Multidimensional assessment and tailored interventions for COPD: respiratory utopia or common sense? *Thorax.* 2013; 68: 691–694.
22. Apibrėžimas ir klinikiniai požymiai. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med.* 2014; 2: 891–901.