

# LĒTINĖS OBSTRUKCINĖS PLAUČIŲ LIGOS FENOTIPAI

*Rasa Gauronskaitė*

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

**1. Įvadas.** Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) tapo trečia pagal dažnį mirties priežastimi pasaulyje bei pagrindine sergamumo ir hospitalizavimo priežastimi. Nepaisant to, kad LOPL yra heterogeninė liga, kuri turi daug skirtingų klinikinių fenotipų, šios ligos gydymo pagrindas yra bronchus plečiamieji vaistai. Tačiau jau ne vienus metus tiek Gairėse, tiek pulmonologų sutarimuose kalbama apie sudėtinį požiūrį, įtraukiant kitus klinikinius duomenis apibrėžiant LOPL fenotipus, kuriuos gali lemti skirtingi molekuliniai mechanizmai (endotipai). Pripažinimas, kad LOPL nėra vienalytė liga, padės atskirti sergančiųjų grupes, kuriems vienas gydymas turėtų būti veiksmingesnis nei kitas.

**2. Klinikiniai fenotipai.** LOPL diagnozuojama, kai, atlikus spirometriją randama neišnykstanti bronchų obstrukcija (patvirtinama, kai po bronchus plečiamojo vaisto inhaliacijos FEV<sub>1</sub>/FVC rodiklio reikšmė išlieka mažesnė už tiriamo asmens individualią apatinę normos ribą) ir nėra kitos bronchų obstrukcijos priežasties. Taip pat svarbu įvertinti paciento skundus, sutrikimų greitį, paūmėjimų dažnį bei gretutines ligas. Būdingiausi LOPL patologinės fiziologijos pokyčiai yra smulkiųjų kvėpavimo takų susiaurėjimas, peribronchinė fibrozė bei emfizema. Šiuos pokyčius galime stebėti atlikę didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos tyrimą (DSGTK). Nors kai kuriems pacientams yra labiau išreikštas smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimas, nei emfizema, dažniausiai, atlikus DSGTK, aptinkamas mišrus vaizdas, kadangi rūkymas sukelia abi šias patologijas. Nustatyta, jog pirminis smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimas yra susijęs su emfizemos

išsivystymu ateityje. Tyrimų duomenimis, vyraujančio patologinio pokyčio nustatymas (ar labiau pažeisti smulkieji kvėpavimo takai, ar vyrauja emfizema), neturi įtakos LOPL gydymo parinkimui. Tačiau verta paminėti kad, jau esant emfizemai, bronchus plečiančiųjų vaistų poveikis tampa silpnesnis.

Nustatyta, jog dažnų paūmėjimų LOPL fenotipas nėra skirtingų ligos išsivystymo mechanizmų pasekmė tačiau, parenkant gydymą, turi būti atsižvelgta į pastarąjį fenotipą. Daugiau nei 90 proc. LOPL pacientų turi dvi arba daugiau gretutines ligas, neretai daugelis jų kaip ir LOPL spartina žmogaus senėjimo procesus. Skirtingi vyraujančių gretutinių ligų modelių klasteriai buvo pastebėti, tačiau iki šiol nėra galutinių duomenų, ar tai turi įtakos parenkant LOPL gydymą.

**3. Nerūkančiųjų fenotipas.** Nors cigarečių rūkymas yra pagrindinis LOPL rizikos veiksnys išsivysčiusiose šalyse, apie 20 proc. LOPL pacientų yra nerūkantys. Žemesnio pragyvenimo lygio šalyse šis skaičius gali siekti net 50 proc. visų LOPL pacientų. Dažnas nerūkančiųjų pacientų LOPL rizikos veiksnys yra oro tarša namuose ir biokuro deginimas. Nerūkančiųjų LOPL fenotipas dažniau pasireiškia jaunesnio amžiaus moterims. Nustatyta, kad nerūkančiųjų pacientų LOPL simptomai ir skreplių uždegimo pobūdis yra panašūs į rūkančiųjų LOPL pacientų. Tačiau priešingai nei rūkant, plaučiuose labiau vyrauja smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimas nei emfizema. Tai gali būti susiję su smulkiųjų dalelių, kurias pacientai įkvepia, nusėdimu plaučiuose. Įdomu tai, kad tiek rūkant, tiek esant nerūkančiu pacientų LOPL fenotipui, pastebimas panašus bakterijų fagocitozės defektas. Tyrimų, kuriuose

būtų palyginami rūkančių ir nerūkančių LOPL pacientų gydymo rezultatai, nėra daug, tačiau žinoma kad, esant abiem fenotipams, reakcija į gliukokortikosteroidus yra bloga. Kitas literatūroje aprašytas, galimas nerūkančių pacientų LOPL fenotipas, yra LOPL, kuri išsivysto po persirgtos tuberkuliozės (TOPD), jis dažniau pastebimas mažas pajamas gaunančiose šalyse.

**4. Genetiniai endotipai.** Ligų endotipai rodo specifinius, ligos fenotipą nulemiančius, molekulinis mechanizmus. Šiuo metu yra žinomi tik du tikrieji LOPL endotipai, jiems abiem būdingas genų polimorfizmas. Tačiau tikėtina, kad daugeliui LOPL pacientų ligos pobūdį gali lemti keletas genų, tiek genetiškai, tiek epigenetiškai veiksnių derinys.

**4.1 Alfa-1 antitripsino stygius.** Alfa-1 antitripsino (AAT) stygius yra geriausiai apibūdinamas atskiras LOPL endotipas. Dėl genetinio serino proteazės inhibitoriaus defekto, kurį lemia homozigotinis SERPINA1 geno (PiZZ) sutrikimas, AAT sekrecija kepenyse ir kraujyje sumažėja. ATT yra vienas svarbiausių serino proteazių inhibitorių. Jis gali blokuoti neutrofilų elastazę ir proteinazę-3, todėl, esant jo stygiui naikinamos alveolių sienelės. AAT kaupimasis kepenyse gali sukelti kepenų cirozę. Manoma, kad AAT stygius lemia mažiau nei 1 proc. visų LOPL atvejų. Šį sutrikimą reikėtų įtarti jaunesniems pacientams bei tiems, kurių šeimoje yra sergančių emfizema. AAT stygiui gydyti skiriamas intraveninis alfa-1 antitripsinas, kuris gaunamas išgryninus ir apdorojus žmogaus kraujo plazmą. Įrodyta, kad AAT terapija sulėtina ligos progresavimą, tačiau, skiriant gydymą, svarbu palaikyti tinkamą ATT koncentraciją, o tai padaryti neretai yra sudėtinga. Pastarais gydymas taip pat yra ganėtinai brangus ir nėra patvirtintas daugumoje šalių. Ateityje veiksmingesnė šio sutrikimo gydymo priemonė galėtų tapti genų terapija.

**4.2 Telomerazių polimorfizmas.** Vienintelis kitas aiškiai apibrėžtas genetinis polimorfizmas, susijęs su LOPL, yra telomerazės geno TERT mutacija, kuriai esant rūkančiams asmenims anksti atsiranda emfizema.

Šis sutrikimas dažniau nustatomas moterims. Esant telomerazių polimorfizmui, emfizemos išsivystymas yra susijęs telomerų trumpėjimu, kuris sukelia ląstelių senėjimą. Tikėtina, kad, esant šiam endotipui, uždegiminiai pokyčiai plaučiuose bus panašūs į rūkančių LOPL pacientų. Nustatyta, kad ši mutacija yra aptinkama ~ 30 proc. idiopatinės plaučių fibrozės atvejų, neretai būdinga šeiminei idiopatinės plaučių fibrozės anamnezė. Atlikus tyrimus, TERT mutacija buvo rasta 1 proc. LOPL tiriamųjų, taigi mutacijos paplitimas panašus į AAT stygiaus dažnį.

**5. Uždegiminiai LOPL fenotipai.** LOPL pacientams yra būdingas lėtinis periferinių kvėpavimo takų uždegimas, kurio metu didėja aktyvuotų makrofagų, neutrofilų ir limfocitų skaičius. Padidėjusių makrofagų ir neutrofilų skaičių pacientų skrepliuose lemia pastarųjų ląstelių migracija iš kraujotakos, kurią skatina iš kvėpavimo takų epitelio ir makrofagų plaučiuose išskiriami mediatoriai. Sergant sunkia bronchine astma, pacientų skreplių uždegimo pobūdis yra labai svarbus pasirenkant gydymą. Šiuo metu vis daugiau kalbama apie uždegiminius LOPL fenotipus. Nustatyta, kad, sergant LOPL ir esant padidėjusiam kraujo ir skreplių eozinofilų kiekiui (eozinofilinė LOPL), gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikosteroidais (iGK) yra veiksmingesnis.

## 6. Eozinofilinė LOPL

**6.1. Bronchinės astmos ir LOPL persidengimo sindromas.** Nors bronchinė astma ir LOPL yra skirtingos ligos, kai kuriems pacientams yra būdingi abiejų ligų požymiai. Literatūros duomenimis, bronchinės astmos ir LOPL persidengimo sindromo nėra, todėl šis terminas neturėtų būti vartojamas. Kaip minėta anksčiau, sergant LOPL ir esant padidėjusiam eozinofilų kiekiui kraujyje, skyrus iGK, galime tikėtis geresnio poveikio, retesnių paūmėjimų dažnio. Šiai pacientų grupei taip pat yra būdingas padidėjęs eozinofilų kiekis skrepliuose bei padidėjęs frakcinis išskvepiamo azoto oksido (FeNO) kiekis. Kai kurių tyrimų duomenimis, šiems LOPL pacientams gali pasireikšti daugiau ligos paūmėjimų. Įvertinus Kopenhagos populiacijos

LOPL pacientus, nustatyta, kad paūmėjimų dažnis buvo didesnis, kai eozinofilų kiekis kraujyje buvo  $> 340/\mu\text{l}$ .

**6.2 Kraujo eozinofilai.** Klinikinėje praktikoje kraujo eozinofilus išmatuoti lengva, todėl šis rodiklis buvo atidžiai tiriamas sergantiesiems LOPL. Tyrimų duomenimis, eozinofilų kiekis kraujyje gali nerodyti skreplių arba plaučių audinių eozinofilijos. Padidėjęs eozinofilų kiekis kraujyje rodo, apie galimą eozinofilų kiekio skrepliuose padaugėjimą ( $> 3$  proc.) maždaug 70 proc. pacientų, tačiau, tyrimų duomenimis, sergant LOPL kraujo, skreplių arba bronchų eozinofilų ryšys yra silpnas. Svarbu paminėti, kad eozinofilų kiekis kraujyje gali labai skirtis net tą pačią dieną arba po fizinio krūvio, tokiu atveju gali prireikti pakartotinių matavimų. Ištyrus didelę LOPL sergančių pacientų populiaciją, nustatyta, jog 30 proc. pacientų padidėjęs eozinofilų kiekis kraujyje ( $> 340/\mu\text{l}$ ) išlieka ilgai, palyginus su 25 proc. kontroline grupe. Taip pat nustatyta, kad eozinofilijos variabilumas buvo labiau būdingas vyresnio amžiaus pacientams.

Atliktas kitas didelis LOPL pacientų tyrimas, kurio metu vertintas kraujo eozinofilų kiekio kintamumas. Eozinofilų kiekis matuotas bent tris kartus. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurie vartojo geriamuosius gliukokortikosteroidus arba antibiotikus. Tyrimo metu nustatyta, kad didesnis eozinofilų kiekio kintamumas būdingas esant didesniam eozinofilų skaičiui. Nustatyta, kad 88 proc. pacientų, kurių pradinis eozinofilų skaičius buvo  $\geq 150/\mu\text{l}$ , vėlesnė vidutinė vertė  $\geq 150/\mu\text{l}$  išliko, o nustatčius eozinofilų skaičių  $\geq 300$  ląstelių/ $\mu\text{L}$ , ateityje kartojant tyrimus tik 68 proc. pacientų šis kiekis išliko didesnis nei nurodytas lygis.

Remiantis kito tyrimo duomenimis, kurio metu buvo palygintos dvi didelės LOPL pacientų grupės, tik 15 proc. pacientų eozinofilų skaičius  $> 300/\mu\text{l}$  išliko dvejus metus.

Pagrindiniai LOPL eozinofilijos mechanizmai išlieka neaiškūs. Buvo rastas ryšys tarp padidėjusio interleukino (IL)-5 koncentracijos skrepliuose ir skreplių eozinofilijos. Taip pat nustatyta, jog esant eozinofilijai, skrepliuo-

se didėja granulocite – makrofagų kolonijas stimuliuojantis faktoriaus koncentracija (GM-CSF), pastarasis yra svarbus eozinofilų išlikimui plaučiuose. Nustatyta, kad didėja chemokino ligando CCL5 (RANTES) kiekis, kuris yra reikalingas eozinofilų migracijai. Abi minėtas medžiagos (GM-CSF ir CCL5) išskiria kvėpavimo takų epitelio ląstelės.

Tyrimų duomenimis, sergant LOPL, didėja antro tipo T limfocitų pagalbininkų (Th2) ir 2 grupės įgimtų limfoidinių ląstelių (ILC2) kiekis. Taip pat nustatyta, kad, sergant LOPL, kvėpavimo takų epitelio ląstelėse didėja užkrūčio liaukos stromos limfopoetino (TSLP) ir IL-33 ekspresija, pastarosios medžiagos yra svarbios Th2 ir ILC2 ląstelių aktyvacijai. Tikėtina, kad kai kuriems LOPL sergantiems pacientams padidėjęs Th2 kiekis atsiranda dėl gretutinių ligų – bronchinės astmos arba alergijos.

Esama duomenų, jog padidėjusį eozinofilų skaučių, sergant LOPL, gali lemti tam tikri genetiniai veiksniai.

### 6.3 LOPL ir biologinė anti-IL-5 terapija.

Įrodyta, kad biologinė anti-IL-5 terapija yra kliniškai naudinga pacientams, sergantiems sunkia bronchine astma, kuriems yra padidėjęs eozinofilų kiekis kraujyje, todėl buvo manyta, kad šis gydymo būdas taip pat turėtų būti naudingas esant eozinofilinei LOPL. Tyrimų duomenimis, Mepolizumabas žymiai sumažino eozinofilų kiekį kraujyje sergant sunkia LOPL, kuri buvo gydyta iGK ir ilgai veikiančiais bronchus plečiamaisiais vaistais, tačiau turėjo tik nedidelį ir nereikšmingą poveikį LOPL paūmėjimų sumažinimui, netgi tiems pacientams, kurių eozinofilų kiekis kraujyje buvo padidėjęs. Benralizumabas blokuoja IL-5 receptorius (IL-5R $\alpha$ ) ir dar efektyviau pašalina eozinofilus iš kvėpavimo takų, tačiau, atlikus klinikinius tyrimus, nustatyta, kad pastarasis gydymas nesuteikia didelės klinikinės naudos LOPL sergantiems pacientams.

Dviejų didelių tyrimų, kuriuose dalyvavo vidutinio sunkumo arba labai sunkia LOPL sergantys pacientai, kuriems anksčiau buvo

diagnozuoti LOPL paūmėjimai, o eozinofilų kiekis kraujyje buvo didesnis nei  $> 220/\mu\text{l}$ , biologinė terapija reikšmingai eozinofilų kiekio nesumažino.

**6.4 Eozinofilų kiekio kraujyje svarba kasdienėje praktikoje.** Tyrimų duomenimis, sergant LOPL ir esant padidėjusiam eozinofilų kiekiui, gydymas iGK sumažina LOPL paūmėjimų dažnį. Kadangi eozinofilų kiekio nustatymas kraujyje yra nebrangus ir lengvai atliekamas tyrimas, klinikinėje praktikoje jį tikslinga atlikti prieš parenkant LOPL pacientų gydymą.

**7. Neutrofilinis fenotipas.** LOPL sergančių pacientų skrepliuose dažniausiai nustatomas uždegiminių ląstelių modelis yra panašus. Jame vyrauja neutrofilai ir makrofagai, o eozinofilų paprastai randama nedaug. Pacientų skrepliuose gali padidėti pagrindinių eozinofilų baltymų, rodančių įvykusią pastarųjų ląstelių degranuliaciją. Neutrofilų kiekis kraujyje nėra susijęs su neutrofilų padidėjimu skrepliuose arba neutrofiliniu LOPL fenotipu. Tačiau, esant jų padidėjimui, yra didesnė plaučių uždegimo tikimybė.

**7.1 Bakterijų kolonizacija.** *Haemophilus influenzae* kolonizacija yra susijusi su padidėjusiu uždegiminių mediatorių, tokių kaip, CXCL1 (GRO- $\alpha$ ) ir CXCL8 (IL-8) kiekiu, pastarieji iš cirkuliacijos pritraukia neutrofilus ir monocitus. Nuo 30 iki 50 proc. LOPL pacientų yra būdinga nuolatinė apatinių kvėpavimo takų bakterinė kolonizacija, kuri galimai rodo įgimtą plaučių imuniteto sumažėjimą. Šiems pacientams dažniau pasireiškia LOPL paūmėjimai ir greitesnis plaučių funkcijos sumažėjimas, jie dažniau serga lėtiniu bronchitu. Tyrimų duomenimis, ilgalaikis šių pacientų gydymas antibiotikais nėra rekomenduojamas, nes tai gali sukelti bakterijų atsparumą bei kitus galimus šalutinius gydymo poveikius.

**7.2. Ląstelių senėjimas.** Daugėja įrodymų, kad, sergant LOPL, ląstelių senėjimo procesas plaučiuose yra aktyvesnis. Senstančios ląstelės išskiria daugybę uždegiminių baltymų, vadinamų su senėjimu asocijuo-

tu sekrecijos fenotipu (SASP), kuris apima priešuždegiminius citokinus (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6), chemokinus (CXCL8, CXCL10), proteazes (MMP-2, MMP-9) ir augimo faktorius (TGF $\beta$ , IGF2). Minėtų uždegiminių baltymų taip pat randam LOPL pacientų plaučiuose ir skrepliuose. Plazminogeno aktyvatoriaus inhibitorius-1 (PAI-1) yra gerai žinomas SASP komponentas. Įrodyta, kad jo koncentracija LOPL pacientų plaučiuose ir skrepliuose didėja. Ląstelių senėjimas, sergant LOPL, gali būti nulemtas endogeninio antisenėjimo molekulių, tokių kaip, sirtuinai (SIRT1, SIRT6) ir Klotho, senėjimą lėtinančio hormono, sumažėjimo.

**7.3. Neutrofilinio uždegimo slopinimas.** LOPL pacientams būdingas skreplių neutrofilų kiekio padidėjimas, kurį gali sukelti cigarečių arba biokuro dūmai, kolonizacija bakterijomis (ypač *H. influenzae*) ir oksidacinis stresas, kurio metu iš kvėpavimo takų epitelio ląstelių ir makrofagų išskiriami neutrofilų chemotaktiniai veiksniai skatina jų migraciją iš kraujo. Esant neutrofilinam LOPL uždegimui, gydymas gliukokortikosteroidais nėra veiksmingas, netgi didelėmis dozėmis. Tai gali rodyti ryškus histonų deacetilazės-2 (HDAC2) sumažėjimas plaučiuose, kuris yra būdingas sergant LOPL. Todėl specifinio gydymo, kuris būtų nukreiptas į neutrofilinio uždegimo sumažinimą poreikis yra didelis. CXCR2 antagonistas (navariksinas), kuris, blokuodamas chemotaktiką CXCL1 ir CXCL8, sumažina neutrofilų skaičių skrepliuose, LOPL sergantiems pacientams neturėjo teigiamos įtakos plaučių funkcijos ir simptomų pagerinimui arba LOPL paūmėjimų dažniui. Neutrofilinis uždegimas gali būti sumažintas skiriant kitus, neutrofilų kieki mažinančius vaistus, tokius kaip, anti-TNF ir anti-IL-1 $\beta$  blokuojančius antikūnus arba p38 mitogeno aktyvuotą baltymų kinazės (MAPK) inhibitorių. Tyrimų duomenimis, šie gydymo metodai buvo kliniškai neveiksmingi. Rofluminastas, fosfodiesterazės-4 inhibitorius, pasižymi nestipriu uždegimą mažinančiu poveikiu. Tačiau tai nėra pirmojo pasirinkimo vaistas. Tyrimai rodo, kad roflu-



milastas gali sumažinti sunkių paūmėjimų dažnį, pagerinti plaučių funkciją. Tačiau jo vartojimą riboja dažnos nepageidaujamos reakcijos: svorio mažėjimas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, galvos skausmas ir kt.

**7.4 Lėtinis bronchitas.** Gleivių hipersekrecija būdinga maždaug 50 proc. LOPL pacientų. Šis simptomas taip pat būdingas rūkaliams. Gleivių hipersekrecija atsiranda dėl padidėjusios mucino genų MUC5AC ir MUC5B ekspresijos, kuri skatina gleives išskiriančių ląstelių skaičiaus didėjimą bei jų hiperplaziją. Gleivių hipersekreciją gali skatinti neurtorfilinis uždegimas, kurio metu iš neutrofilų išskiriamos serino proteazės, aktyvindamos epidermio augimo faktoriaus receptoriai, skatina gleivių sekreciją. LOPL pacientams, kuriems taip pat pasireiškia lėtinis bronchitas, yra didesnė apatinių kvėpavimo takų bakterijų kolonizacijos tikimybė, didesnė paūmėjimo ir greitesnio ligos progresavimo rizika. Todėl dedamos didelės pastangos siekiant sukurti specifinius, gleivių hipersekreciją mažinančius gydymo priemones arba metodus.

**8. Uždegiminiai fenotipai LOPL paūmėjimo metu.** Ligos paūmėjimai pasireiškia maždaug pusei LOPL pacientų. Tyrimų duomenimis, LOPL paūmėjimai daro didelį neigiamą poveikį pacientų gyvenimo kokybei ir gali pagreitinti ligos progresavimą. Dažniausiai LOPL paūmėjimus sukelia viršutinių kvėpavimo takų virusinės ir bakterinės infekcijos. Dažnų paūmėjimų LOPL fenotipas patvirtinamas, kai per metus pacientui patvirtinami  $\geq 2$  paūmėjimai, kuriems gydyti reikėjo antibiotikų ir (ar) sisteminio veikimo gliukokortikoidų, arba  $\geq 1$  paūmėjimas, dėl kurio reikėjo gydyti ligoninėje. Šis fenotipas dažniau nustatomas esant sunkesnei LOPL stadijai. Manoma, kad paūmėjimo dažnis gali būti susijęs su apatinių kvėpavimo takų bakterine kolonizacija, kuri galimai yra susijusi su alveolinių makrofagų bakterinės fagocitozės defektu. Bakterinės infekcijos yra susijusios su padidėjusiu neutrofilų kiekiu skrepliuose. Tuo tarpu, esant virusinei infekcijai, skrepliuose didėja tiek neutrofilų,

tiek eozinofilų skaičius. Esant LOPL paūmėjimui, didėja neutrofilinių mediatorių, tokių kaip, TNF- $\alpha$ , CXCL8 ir leukotrieno B4 koncentracija. Nustatyta, kad, esant LOPL paūmėjimui, vykstantis oksidacinis stresas dar gali tęstis kelias dienas ar net savaites pasibaigus ligos paūmėjimui. Dažnai virusinės infekcijos sukelia antrines bakterines infekcijas, todėl daugeliui pacientų būdingas mišrus paūmėjimo požymiai. Padidėjęs IL-1 $\beta$  kiekis skrepliuose yra susijęs su padidėjusiu neutrofilų kiekiu ir yra geras bakterinių infekcijų sukeltų paūmėjimų biologinis žymuo. Tuo tarpu CXCL10 serumas (IP10) būdingas esant virusinės infekcijos sukeltam paūmėjimui. Kraujo neutrofilų iki limfocitų santykis labiau didėja tiems pacientams, kuriems prieš LOPL paūmėjimą eozinofilų kiekis buvo padidėjęs ( $<2$  proc.), palyginus su pacientais, kurių eozinofilų koncentracija buvo  $\geq 2$  proc. Padidėjęs kraujo eozinofilų kiekis ( $> 2$  proc.) paūmėjimo metu rodo palankesnę atsaką į geriamuosius gliukokortikosteroidus.

**Apibendrinimas.** LOPL – tai heterogeninė liga, turinti daug veidų. Tobulėjant diagnostikos metodams ir atsirandant vis daugiau gydymo galimybių, kiekvienas pacientas turi būti įvertintas individualiai. Tik tada jam bus skirtas geriausias gydymas.

## Literatūra

1. Peter J Barnes. Endo-phenotyping of COPD Patients. Expert Review of Respiratory Medicine. 2021; Volume 15: Issue 1.
2. Koo H, Vasilescu DM, Booth S et al. Small airways disease in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Lancet Resp Med* 2018; 6: 591–602.
3. Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy* 2019; 74: 1249–1256.
4. Ghosh B, Gaike AH, Pyasi K et al. Bacterial load and defective monocyte derived macrophage bacterial phagocytosis in biomass-smoke COPD. *Eur Respir J*. 2019; 53.
5. Bateman ED, Reddel HK, van Zyl-Smit RN et al. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases. *Lancet Resp Med*. 2015; 3: 719–728.