

Astma oskrzelowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc – podobieństwa fenotypowe

Bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease – phenotypic similarities

ANDRZEJ M. FAL^{1,2}, ROBERT PAWŁOWICZ³

¹ Katedra Zdrowia Publicznego AM we Wrocławiu

² Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii CSK MSWiA w Warszawie

³ Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Astma oskrzelowa (AO) i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) stanowią grupę chorób obturacyjnych, to znaczy takich, w których podstawowym objawem patofizjologicznym jest utrudnienie przepływu wydechowego przez drogi oddechowe. W AO mamy do czynienia ze skurczem oskrzeli, do którego „dokłada się” przewlekłe zapalenie na całej długości dolnych dróg oddechowych, a podstawowymi komórkami zapalenia są eozynofile i limfocyty Th2. Efektem zapalenia, częściowo warunkowanym genetycznie, jest przebudowa ściany oskrzeli. Podstawowymi cechami przebudowy są: pogrubienie błony podstawnej (de facto efekt optyczny odkładania białek) oraz poszerzenie warstwy mięśniówki gładkiej wskutek hipertrofii i hiperplazji. W POChP, będącej połączeniem przewlekłego zapalenia oskrzeli i rozedmy płuc, przewlekłe zapalenie przebiega przede wszystkim przy udziale neutrofilów i makrofagów oraz komórek Th1. Przebudowa natomiast dotyczy ściany oskrzeli i miąższu płucnego, dochodzi do destrukcji ścian pęcherzyków płucnych, która prowadzi do rozwoju rozedmy. Równolegle w wyniku zmniejszenia liczby przyczepów pęcherzykowych do ścian oskrzelików dochodzi do ich zapadania. Od kilku lat udaje się wyodrębnić kolejne fenotypy obu chorób obturacyjnych. Z jednej strony pozwala to na dużą indywidualizację leczenia, z drugiej pokazuje, że niektóre fenotypy AO i POChP są bardzo zbliżone zarówno pod względem składu komórkowego nacieku zapalnego, jak i przebiegu klinicznego i reakcji na leczenie. Czyżby stanowiło to powrót do „hipotezy holenderskiej” sprzed pół wieku?

Słowa kluczowe: *astma, POChP, remodeling, hipoteza holenderska*

Summary

Bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are recognized as a group of obstructive diseases where obstruction to the air flow in the lower airways is the leading pathophysiological feature. In BA bronchoconstriction is accompanied by a chronic inflammatory reaction where eosinophils together with Th2 lymphocytes play the main role. Chronic inflammation leads to airway remodeling, a process that is in part genetically predetermined. Major effects of airways remodeling in BA are basal membrane thickening (in fact an optical effect resulting from a massive protein deposition) and smooth muscle area enlargement due to hypertrophy and hyperplasia. In COPD the chronic inflammation involves mainly neutrophils and macrophages and is Th1 driven. Airway remodeling involves both bronchial wall and lung parenchyma. Destruction of the alveolar walls leads to emphysema. The decline in the number of alveolar attachments to distal bronchi results in their lumen narrowing. In the past few years several phenotypes of both obstructive diseases have been described. They help to individualize therapy. However, some phenotypic similarities between BA and COPD both in pathophysiology and in clinic may suggest the 50-years-old “Dutch hypothesis” may still remain an appealing theory.

Keywords: *asthma, COPD, remodeling, Dutch hypothesis*

© *Alergia Astma Immunologia* 2012, 17 (1): 11-15

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 20.10.2011

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr hab., prof. nadzw. Andrzej M. Fal

Katedra Zdrowia Publicznego AM we Wrocławiu

ul. Kazimierza Bartla 5, 51-618 Wrocław

tel.: (071) 348-42-10

e-mail: amfal@pro.onet.pl

Astma i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) są klasyfikowane jako odrębne jednostki chorobowe. Pomimo ugruntowanego ich rozdziału, pojawiają się jednak teorie o wspólnym pochodzeniu tych chorób i nakładaniu się poszczególnych fenotypów. Jak zawsze genotyp (czyli informacja zapisana w DNA modyfikowana mutacjami) w interakcji z elementami środowiska determinuje fenotyp kliniczny. W przypadku obu schorzeń proces przewlekłego zapalenia prowadzi do klinicznej manifestacji choroby. Charakter tego zapalenia oraz jego konsekwencje są jednak

w każdej z chorób odmienne. W astmie dominuje zapalenie eozynofilowe „koordynowane” przez komórki typu Th2, rozwija się nadreaktywność oskrzeli (stwierdzana także w mniejszym natężeniu u pacjentów chorych na alergiczny nieżyt nosa czy POChP) i z upływem czasu przebudowa ścian oskrzeli, pogarszająca rokowanie i zmniejszająca podatność na terapię. W POChP konsekwencją procesu zapalnego jest również przebudowa, lecz dotyczy ona zarówno parenchymy (utrata przyczepów oskrzelikowych, destrukcja gronek płucnych) jak i ścian oskrzeli. Efektem jest redukcja,

powstanie dużych przestrzeni powietrznych dystalnie do oskrzelików końcowych, zmniejszenie powierzchni wymiany gazowej, ograniczenie łożyska naczyniowego. Pomimo różnych ścieżek patofizjologicznych istnieje podobieństwo kliniczne na niektórych etapach rozwoju tych dwóch chorób – rozlana obturacja drzewa oskrzelowego i bardzo podobne objawy: duszność, świsty, wydłużona faza wydechu. W przypadku astmy obturacja jest zwykle odwracalna, brak tej odwracalności, postępujący charakter oraz zmiany pozapłucne cechują natomiast POChP.

W rozwoju astmy dużą rolę odgrywa ekspozycja na czynniki środowiskowe. Najważniejsze z nich to alergeny zarówno występujące wewnątrz pomieszczeń mieszkalnych, jak np. alergeny roztocza kurzu domowego, karaluchów, pleśni, zwierząt domowych (psy, koty), jak i w środowisku zewnętrznym, a więc pyłki roślin, grzyby pleśniowe i drożdżopodobne, trawy, drzewa [1]. Ponadto, tak jak w POChP, wpływ na ryzyko rozwoju oraz ciężkość przebiegu astmy może mieć czynne i biernie palenie tytoniu oraz zanieczyszczenie powietrza. Szczególną rolę przypisuje się tu niespalonym cząstkom paliwa typu diesel (*diesel exhaust particles* – DEP), które często służą jako nośnik właściwego alergenu.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc wydaje się mieć mniej istotne znaczenie genetyczne niż astma. Jednak istnieje również zdefiniowane loci, których ekspresja koreluje z rozwojem i ciężkością POChP. Badania genetyczne dowodzą udziału w patogeniezie POChP genów kodujących transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β 1), mikrosomalną hydroksylazę epoksydową typu 1 (mEPHX1) i, podobnie jak w astmie, czynnik martwicy nowotworów typu α (TNF- α) [2-4]. Istnienie predyspozycji lub czynników ochronnych sugeruje także statystyka: palacze stanowią 80-90% wszystkich chorych na POChP, jednak tylko 20-25% palących zapada na tę chorobę. Dobrze opisane jest dziedziczna autosomalnie recesywnie nieprawidłowość, polegająca na wrodzonym niedoborze α 1-antytrypsyny [5]. U tych osób dochodzi do szybkiego powstania rozedmy płuc i klinicznych objawów POChP, które rozwijają się zwykle u młodych osób, co często utrudnia diagnostykę różnicową [6].

W odróżnieniu od astmy w POChP klasycznymi czynnikami środowiskowymi, sprzyjającymi rozwojowi choroby, jest dym tytoniowy oraz narażenie (często zawodowe) na pyły i substancje chemiczne [7,8]. Są to czynniki dominujące w krajach rozwiniętych, w wielu krajach o mniejszym stopniu rozwoju głównym czynnikiem środowiskowym jest zanieczyszczenie powietrza wewnątrz pomieszczeń mieszkalnych, wynikające przede wszystkim ze spalania biomasy [9] do ogrzewania i gotowania oraz z dużo istotniejszego zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego [10].

W obu jednostkach w patofizjologii niezwykle ważną rolę odgrywa zapalenie przewlekłe. W podstawowych fenotypach astmy i POChP dominujące populacje komórek zapalnych różnią się zasadniczo. Jednak w ostatnich latach opisano szereg fenotypów i endotypów tych chorób, w których wiele cech, a w tym obraz zapalenia, jest do siebie bardzo podobnych.

Eozynofile, obecne w nacieku zapalnym w astmie oskrzelowej są komórkami o istotnym działaniu zapalnym, pro-

zapalnym i cytotoksycznym. Promują one procesy zapalne, uwalniając z cytoplazmatycznych ziarnistości m.in. LTC₄, PAF, elastazę kolagenową wolne rodniki tlenowe. Cytotoksyczne właściwości mają ich białka kationowe: MBP, EPO, ECP. Wspólnym efektem ich działania jest podtrzymywanie przewlekłego procesu zapalnego z jednoczesnym uszkodzeniem struktury błony śluzowej oskrzeli i zmianą sposobu naprawy, co prowadzi do nieprawidłowej przebudowy oskrzeli [11,12]. Stwierdza się dodatnią korelację pomiędzy obecnością tych komórek w drogach oddechowych a ciężkością astmy oraz pomiędzy ilością uwalnianego ECP a nadreaktywnością oskrzeli [13,14].

Granulocyty obojętnochłonne występują głównie w naciekach zapalnych w POChP, jednakże opisano fenotyp astmy oskrzelowej, w którym te komórki są dominujące. Ta postać astmy wykazuje względną oporność na leczenie glikokortykoidosteroidami (GKS) [15], a badania kliniczne wskazują, że wzrost liczby neutrofilów w płwocinie, popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych czy bioptatach ze ściany oskrzeli pacjentów chorych na astmę koreluje z ciężkością przebiegu choroby astmy oraz ze zmniejszeniem odwracalności skurczu oskrzeli [16]. Doniesienia o równoległym wzroście liczby neutrofilów i liczby eozynofiliów mogą sugerować istnienie niewyjaśnionych jeszcze interakcji tych komórek w przebiegu zapalenia w astmie lub być efektem jatrogennym w masywnej GKS terapii astmy ciężkiej [17].

Neutrofile uwalniają wiele substancji, które zarówno w astmie, jak i w POChP powodują uszkodzenie błony śluzowej oskrzeli i działają prozapalnie, wywołując m.in. mieloperoxydazę (MPO) uszkadzającą struktury tkankowe przy pomocy aktywnych związków tlenu, elastazę niszczącą włókna elastynowe, katepsynę G powodującą depolimeryzację kolagenu oraz metaloproteinazę (m.in. MMP-9) [18].

Jak już wspomniano, neutrofile są głównymi komórkami efektorowymi zapalenia w POChP, pojawiającymi się w reakcji na drażniące działanie dymu papierosowego lub innych czynników. Ich ilość dodatnio koreluje z ciężkością przebiegu choroby [19]. Ponadto w POChP stwierdza się zwiększoną liczbę makrofagów zarówno w świetle dróg oddechowych, jak i w mięszu płucnym. Odgrywają one głównie rolę komórek efektorowych, wydzielających pod wpływem czynników drażniących proteazy. Istnieje jednak szereg dowodów, że makrofagi biorą także udział w promocii reakcji zapalnej [20]. W odróżnieniu od zapalenia w astmie, w POChP odpowiedź zapalna jest koordynowana przez komórki typu Th1.

Tak jak zwiększony odsetek neutrofilów u pacjentów chorych na astmę znamionował cięższy przebieg choroby, tak obecność eozynofiliów u pacjentów chorych na POChP wiąże się przede wszystkim z okresami zaostrzeń, a ich stale zwiększony odsetek koreluje z bardziej agresywnym przebiegiem POChP i szybszym rozwojem rozedmy [21].

Odmienny profil komórkowy i przewaga odpowiedzi komórkowej typu Th1 w POChP skutkują także innym panelem cytokin dominujących w środowisku zapalenia. Najbardziej charakterystyczne w POChP to: IL-8 działająca chemotaktycznie na neutrofile i makrofagi, IL-1, IL-6, TNF- α , które, poza działaniem promującym i podtrzymującym zapalenie lokalne, mogą także odpowiadać za ogólnie-

ustrojową reakcję zapalną i zmiany chorobowe w innych narządach organizmu. Ważnym procesem, którego wpływ na przebieg reakcji zapalnych w POChP (ale także w astmie ciężkiej źle kontrolowanej), należy zawsze brać pod uwagę jest stres oksydacyjny w przebiegu którego dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy oksydantami a antyoksydantami. To skutkuje przyspieszeniem uszkodzenia dróg oddechowych, nasileniem odpowiedzi zapalnej, zwiększonym wydzielaniem śluzu i powstawaniem wysięku [22]. Równie duże znaczenie mają wszystkie inne procesy prowadzące do zwiększenia aktywności proteaz (głównie elastazy neutrofilowej, katepsyny, proteinazy3, metaloproteinaz macierzy międzykomórkowej (MMP)-8,-9,-12) i/lub zmniejszenia aktywności antyproteaz (głównie α 1-antytrypsyny, α 1-antychymotrypsyny, cystatyny, tkankowych inhibitorów MMP: TIMP-1,-2,-3,-4).

Procesy zapalne zarówno w astmie, jak i w POChP ze względu na swój przewlekły charakter prowadzą z czasem do niewłaściwej odbudowy zapalnie uszkodzonej tkanki, co skutkuje przebudową struktury dróg oddechowych (a w POChP także mięszu płuc). Powszechnie używane określenie „remodeling” nie jest w pełni właściwe do opisywania tego zjawiska. Zmiany morfologiczne w przebiegu astmy obejmują uszkodzenie i złuszczenie komórek nabłonka, co dodatkowo koreluje z nadreaktywnością oskrzeli [23], przerost komórek kubkowych oraz zwiększone wydzielanie śluzu, szczególnie w ciężkich i źle kontrolowanych postaciach tej choroby [24]. W POChP natomiast obserwuje się metaplastę płaskonabłonkową i również hiperplazję komórek kubkowych oraz ubytek komórek rzęskowych z nabłonka płuc [25]. Pogrubienie warstwy siateczkowatej błony podstawnej jest charakterystyczne dla astmy i wiąże się ze wzrostem liczby fibroblastów i myofibroblastów, odpowiedzialnych m.in. za procesy włóknienia, oraz ze wzrostem liczby eozynofiliów, co koreluje ze wzrastającą ciężkością przebiegu astmy [26-28]. Charakterystycznym elementem przebudowy w astmie jest pogrubienie błony podstawnej, de facto jest to efekt optyczny odkładania się fibronektyny, proteoglikanów i kolagenu typu I, III i V. Istnieją pojedyncze doniesienia opisujące zwiększenie grubości bony podstawnej także w POChP w połączeniu z obecnością eozynofiliów, ale znaczenie tego zjawiska nie zostało do tej pory w pełni wyjaśnione [29,30].

Kolejną charakterystyczną cechą przebudowy w astmie jest poszerzenie warstwy mięśniówki gładkiej wskutek hipertrofii i hiperplazji komórek mięśni gładkich. Wzrost masy mięśni gładkich błony śluzowej jest skorelowany z ciężkością przebiegu astmy i zmniejszeniem reakcji na leki rozkurczające oskrzela [31]. W POChP to zjawisko rzadkie, pomimo że niektóre prace opisują zwiększenie warstwy mięśni gładkich w porównaniu do grup kontrolnych, to jednak nigdy w takim stopniu jak ma to miejsce w astmie [25]. Charakterystyczna z kolei dla POChP jest destrukcja ścian pęcherzyków płucnych, która prowadzi do rozwoju rozedmy. Opisywane równolegle zmniejszenie liczby przyczepów pęcherzykowych do ścian oskrzelików prowadzi w efekcie do zapadania się drobnych oskrzeli, co stanowi mechaniczną przyczynę pułapki powietrznej i ostrego rozedęcia w przebiegu POChP. Liczba przyczepów pęcherzykowych wykazuje odwrotną korelację z natężeniem zapalenia w POChP [32].

Pomimo zasadniczych różnic istniejące podobieństwa w patogenezie astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc sprawiają, że ich przebieg kliniczny może być czasami bardzo podobny. Z uwagi na te podobieństwa pomiędzy omawianymi jednostkami, a jednocześnie różnice w patofizjologii lub klinice poszczególnych przypadków tej samej choroby, coraz częściej definiuje się odrębne fenotypy tych schorzeń. Najwcześniej wyodrębnionym fenotypem astmy jest astma niealergiczna (wcześniej wewnątrypochodna). Podstawę do jej rozpoznania stanowi występowanie typowych cech klinicznych astmy przy jednoczesnym braku dowodów na istnienie alergii, co w praktyce najczęściej oznacza ujemny wywiad, ujemne punktowe testy skórne i/lub prawidłowe stężenia IgE. W odróżnieniu od postaci alergicznej astmy ten fenotyp ujawnia się zwykle w późniejszym wieku (najczęściej po 30. roku życia), od początku charakteryzują go gorsze parametry spirometryczne i gorsza odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami. Sam przebieg zapalenia, skład komórkowy nacieków i rodzaje wydzielanych cytokin w zasadzie nie różnią się od „klasycznej” postaci astmy. Niektóre badania wskazują na zwiększoną obecność neutrofilów w BAL z drzewa oskrzelowego u tych chorych.

Innym fenotypem astmy zbliżonym klinicznie do POChP jest astma z przewagą neutrofilów w naciekach zapalnych. Pierwszą pracą wskazującą na obecność dużej liczby neutrofilów oraz wskazującą na odrębność kliniczną tej postaci była publikacja Sally Wenzel i wsp. z 1999 roku [28]. Inni autorzy potwierdzali przewagę neutrofilowego zapalenia u chorych z ciężką astmą oraz podczas zaostrzeń choroby (szczególnie o etiologii wirusowej) [33]. Ten typ zapalenia dominował również u pacjentów chorych na ciężką astmę, leczonych dużymi dawkami glikokortykosteroidów systemowych, co należy uznać za efekt jatrogenny, gdyż GKS m.in. przyspieszają apoptozę eozynofiliów, jednocześnie opóźniają apoptozę neutrofilów, co powoduje zmianę proporcji populacji tych dwóch typów granulocytów. Przewagę neutrofilów stwierdzano także u pacjentów wentylowanych mechanicznie z powodu zaostrzenia ciężkiej astmy oraz u tych, u których astma była przyczyną nagłej śmierci [34-36].

Z dotychczasowych badań wynika, że fenotyp astmy z przewagą zapalenia neutrofilowego ma cięższy przebieg, słabiej reaguje na typowe dla astmy leczenie (szczególnie GKS) i jest związany z większą destrukcją tkanek i szybszą, bardziej nasiloną przebudową. W pracy Kumar i wsp. [37] stwierdzono korzyści z leczenia przeciwciałami antyTNF, szczególnie w tym fenotypie astmy, z czego można wnioskować o zwiększonym udziale odpowiedzi komórkowej typu Th1 u pacjentów chorych na astmę „neutrofilową”. Palenie tytoniu przez chorych na astmę powoduje także znacznie zwiększenie komponentu neutrofilowego zapalenia, co zmienia przebieg choroby na cięższy i bardziej oporny na leczenie glikokortykosteroidami [38,39].

Niezwykle istotną postacią astmy, szczególnie w kontekście klinicznym i rokowniczym, jest jej fenotyp ciężki. W badaniu ENFUMOSA większość chorych z astmą ciężką stanowiły kobiety, nie stwierdzono różnicy pod względem wieku w stosunku do grupy kontrolnej. Wykazano natomiast odwrotną korelację z występowaniem atopii. Chorzy

ci używali większej ilości glikokortykosteroidów zarówno wziewnych, jak i doustnych, długo działających β_2 -mimetyków oraz teofiliny w celu kontroli objawów, a mimo to mieli gorsze parametry spirometryczne (FEV1, FEV1/FVC) i gazometryczne (hipoksja i hipokapnia). Pod względem morfologicznym w zapaleniu przeważały neutrofile [40]. Tak duża liczba wyróżników fenotypowych w świetle obecnych poglądów pozwala na określenie astmy ciężkiej mianem endotypu, to znaczy postaci choroby określonej wieloma cechami, definiującym odrębność kliniczną, i patofizjologiczną. W innym wielośrodowym badaniu pacjenci z tym fenotypem astmy byli starsi, mieli gorszą funkcję płuc, rzadziej występowała u nich atopia, a częściej zapalenia płuc [41]. Badanie Mirandy wskazuje z kolei, że ciężki fenotyp może być konsekwencją wczesnego początku choroby.

Opisując podobne fenotypy astmy i POChP, trzeba pamiętać o tej szczególnej sytuacji klinicznej, w której astma i POChP współlistnieją ze sobą. Należy ją jasno zdiagnozować, gdyż w przeciwnym razie może dojść do nieprawidłowego rozpoznania, np. ciężkiego fenotypu astmy, co pociągnie za sobą błędną i nieskuteczną terapię. Naturalnym wydaje się fakt, że pacjent chorujący na astmę może zachorować na POChP, szczególnie jeżeli jest palaczem tytoniu. Wytyczne rozpoznawania i leczenia astmy oraz POChP nie podają, niestety, jednoznacznej definicji zespołu współwystępowania. W praktyce rozpoznajemy go zwykle u osoby spełniającej kryteria rozpoznania POChP (w tym wskaźnik Tiffeneau poniżej 0,7), u której występuje zmienność objawów, nocne napady duszności bronchospastycznej oraz/lub znamienna odwracalność obturacji w próbie rozkurczowej.

Z nieco trudniejszą sytuacją mamy do czynienia u chorych z rozpoznaną astmą, u których dochodzi do zmniejszenia odwracalności obturacji. Ocena czy zjawisko to zależne jest od naturalnego przebiegu astmy, w której w wyniku przebudowy doszło m.in. do zmniejszenia odwracalności poplekowej skurczu oskrzeli, czy od rozwoju dodatkowej choroby (jaką jest POChP) jest trudna. De facto opierać ją powinniśmy na całokształcie obrazu klinicznego z pełnym badaniem przedmiotowym i podmiotowym. Główne znaczenie ma tu historia palenia tytoniu, ale również inne dane, np. obraz RTG klatki piersiowej [42]. Oprócz opisanych dwóch naturalnych sposobów powstania ze-

społu współwystępowania astmy i POChP, może on także powstać w przypadku przyspieszenia upośledzenia funkcji płuc (np. niedobór alfa1AT) lub zaburzeń w rozwoju płuc w młodości [43].

Niektóre fenotypy astmy mają przebieg kliniczny oraz patofizjologię zapalenia przewlekłego i przebudowy dróg oddechowych zbliżone do POChP. Wiąże się to z narastaniem stopnia ciężkości astmy i niezbędną intensyfikacją leczenia. Oczywiście zawsze powinno się stosować wziewne glikokortykosteroidy (wGKS) w średnich i dużych dawkach w połączeniu z długo działającymi β_2 -mimetykami (LABA). Nie powinny one być stosowane bez wGKS. Należy pamiętać, że zwiększanie dawki wGKS ze średniej do dużej (dwukrotne) nie zawsze wiąże się ze wzrostem efektywności leczenia i postępowanie takie nie jest już rekomendowane przez GINA [1]. Są badania wskazujące, że dopiero zwiększenie czterokrotne dawki wGKS może być skuteczne [44], jednakże także to postępowanie nie jest obecnie uznane za standard. W dalszym ciągu za najbardziej efektywną pomoc w uzyskaniu kontroli astmy uważa się dołączenie LABA do wGKS. Pewne korzyści przynosi także dodanie leku przeciwleukotrienowego, szczególnie w fenotypach o silnej ekspresji zapalenia eozynofilowego. Leczenie POChP postaci ciężkiej i bardzo ciężkiej, podobnie jak astma w stopniu 5 wg GINA, wymaga także wGKS, a przy braku efektu GKS systemowych, LABA i dodatkowo cholinolityków.

Potwierdzone podobieństwa pomiędzy omawianymi dwiema chorobami, szczególnie ich wybranymi fenotypami, zarówno w kontekście kliniki, patomorfologii, jak i patofizjologii skłaniać nas mogą do podróży w przeszłość do pewnej koncepcji, która została opublikowana dokładnie pięćdziesiąt lat temu w przez Orie i wsp. [45]. Fletcher zaproponował nazwać ją hipotezą holenderską [46]. Od tego czasu nasze poznanie obu jednostek chorobowych bardzo się zmieniło. Ostatnie lata pokazują jednak, że sztywne granice pomiędzy nimi raczej nie istnieją. Z dużym prawdopodobieństwem można przypuszczać, że kolejne odkrycia udowodnią, iż zarówno astma, jak i POChP są zespołami szeregu jednostek nozologicznych o podobnych, ale i różniących się procesach patofizjologicznych, rozwijających się na podłożu mniej lub bardziej zbliżonego genotypu i prowadzących do podobnych objawów klinicznych.

Piśmiennictwo

1. www.ginasthma.org GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention Updated 2010
2. Wu I, Chau J, Young RP i wsp. Transforming growth factor-beta 1 genotype and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2004; 59: 126-129.
3. Smith CA, Harrison OJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997; 350: 630-633.
4. Huang SI, Su CH, Chang SC: Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1436-1439.
5. Stoller JK, Aboussouan IS. Alpha 1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365: 2225-2236.
6. Blanco I, de Serres H, Fernandez-Bustillo E i wsp. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of alpha 1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J* 2006; 27: 77-84.
7. US Surgeon General: The health consequences of smoking: chronic obstructive pulmonary disease. Washington, OC, US Department of Health and Human Services, 1984
8. Becklake MR. Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 3 PI 2: S85-91.
9. Sezer H, Akkurt I, Guler N i wsp. A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 59-62.

10. Abbey DE, Burchette RJ, Knutsen SF i wsp. Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 289-298.
11. Kay AB. The role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Trends Mol Med* 2005; 11:148-152
12. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 651-663.
13. Louis R, Lau LC, Bron AO i wsp. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 9-16.
14. Coyle AJ, Uchida D, Ackerman SJ i wsp. Role of cationic proteins in the airway. Hyperresponsiveness due to airway inflammation. *Am. J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 63-71.
15. Kamath AV, Pavord ID, Ruparelia PR. Is the neutrophil the key effector cell in severe asthma? *Thorax* 2005; 60: 529-530.
16. Wenzel SE, Szefer SJ, Leung DY. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 737-743.
17. Kikuchi S, Nagata M, Kikuchi I. Association between neutrophilic and eosinophilic inflammation in patients with severe persistent asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 137: 7-11.
18. Elias JA, Zhu Z, Chupp G i wsp. Airway remodeling in asthma *J Clin Invest* 1999; 104:1001-1006.
19. Stockley RA: Neutrophils and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2002; 121 (5 suppl.); 1515-1555.
20. Bames PJ. Macrophages as orchestrators of COPD. *J COPD* 2004; 1; 59-70.
21. D'Armiento JM, Scharf SM, Roth MD. Eosinophil and T cell markers predict functional decline in COPD patients *Respir Res* 2009; 10: 113.
22. Mac Nee. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 195-207.
23. Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, Collins JV, Kay AB. Bronchial biopsies in asthma. An ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1745-1753.
24. Ordoñez CL, Khashayar R, Wong HH i wsp. Mild and moderate asthma is associated with airway goblet cell hyperplasia and abnormalities in mucin gene expression. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163: 517-523.
25. Jeffery PK. Remodeling and inflammation of bronchi in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2004; 1: 176-183.
26. Brewster CE, Howarth PH, Djukanovic R i wsp. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990;3: 507-511.
27. Hoshino M, Nakamura Y, Sim JJ. Expression of growth factors and remodeling of the airway wall in bronchial asthma. *Thorax* 1998; 53: 21-27.
28. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL i wsp. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1001-1008.
29. Jeffery PK. Differences and similarities between chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(Suppl. 2): 14-26.
30. Chanez P, Vignola AM, O'Shaugnessy T i wsp. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1529-1534.
31. Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC i wsp. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167: 1360-1368.
32. Saetta M, Ghezzi H, Kim WD i wsp. Loss of alveolar attachments in smokers. A morphometric correlate of lung function impairment. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 894-900.
33. Wark PA, Johnston SL, Moric I i wsp. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma. *Eur Respir J* 2002; 19: 68-75.
34. Nguyen LT, Lim S, Oates T i wsp. Increase in airway neutrophils after oral but not inhaled corticosteroid therapy in mild asthma. *Respir Med* 2005; 99: 200-207.
35. Tonnel AB, Gosset P, Tiellie-Leblond I. Characteristics of the inflammatory response in bronchial lavage fluids from patients with status asthmaticus. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 124: 267-271.
36. Carroll N, Carello S, Cooke C i wsp. Airway structure and inflammatory cells in fatal attacks of asthma. *Eur Respir J* 1996; 9: 709715.
37. Kumar RK, Webb DC, Herbert C i wsp. Interferon gamma as a possible target in chronic asthma. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2006; 5: 253-256.
38. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon, AD i wsp. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 127-133.
39. Livingston, E, Chaudhuri, R, McMahon AD i wsp. Systemic sensitivity to corticosteroids in smokers with asthma. *Eur Respir J* 2007; 29: 64-71.
40. The ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicenter study of the clinical phenotype of chronic severe asthma *Eur Respir J* 2003; 22: 470-477.
41. Moore WC, Bleeker ER. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program *Allergy Clin Immunol* 2007; 2: 405-413.
42. Liebhart J. Różnicowanie astmy i POCHP: „zespół nakładania” *Współcz. Alergol. Info* 2007; 2: 191-195.
43. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009; 48: 728-735.
44. *Respiratory Research* 2004, 5:17 <http://respiratory-research.com/content/5/1/17>
45. ORIE NG, SLUTTER HJ, de VRIES, TAMMELING GJ. [Chronic non-specific respiratory diseases *Ned Tijdschr Geneesk.* 1961 Oct 28; 105: 2136-2139.
46. Sluiter HJ, Koeter G, de Monchy JGR i wsp. The Dutch hypothesis (chronic non-specific lung disease) revisited. *Eur Respir J* 1991; 4: 479-489.