

Kockázatelemzés a gyakorlatban

Nem hangsúlyos jelek és tünetek a krónikus obstruktív tüdőbetegség finanszírozási protokolljában

Dr. Herke Paula

Szigetszentmiklósi Szakorvosi Rendelőintézet, Tüdőgondozó

A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) eredetét, tüneteit, prognózisát és terápiáját a megújított nemzetközi és hazai szakmai irányelvek részletesen taglalják. Az ezen alapuló finanszírozási protokoll lehetővé teszi, hogy a magyar betegek a jelenleg legmodernebbnek számító inhalációs terápiában részesüljenek. A választható terápia alapja a tünetesség, és célja a beteg életminőségének javítása, az exacerbációk megelőzése vagy ezek időben való felismerése és a súlyosságuk szerinti terápia beállítása. A protokollok elsősorban az életminőség tesztekre és a fellángolások gyakoriságára alapozzák kockázatbecslésüket, jól felszerelt intézményekben számos vizsgálómódszer áll az orvos rendelkezésére. A jelen közlemény azokból az ismeretekből szemezget, amelyek alapján a gyakorló orvos a beteg – és nem csupán a betegség – kockázatát jelentősebbnek ítélni, így azok a szakmai és terápiás döntéseit is befolyásolhatják.

A tárgyalt szempontokat három téma köré csoportosítottam:

- környezeti hatások: megelőzés, mit tud a beteg befolyásolni?
- a fizikális vizsgálatkor észlelt jelek;
- amiről ritkán beszélünk: mire figyelmeztethetnek a nem-légúti panaszok, és milyen hatással vannak a társbetegségek az exacerbáció gyakoriságára?

Környezeti hatások

A COPD valamilyen külső ágens hatására létrejövő perzisztáló és többnyire progrediáló lég-

úti – sokak szerint az egész szervezetet érintő – gyulladás, amelyet számos genetikai és környezeti tényező, illetve társbetegségek befolyásolnak mind kialakulásában, mind lefolyásában. Eredetében a legfontosabb kockázati tényező a **dohányfüst**. A tartósan dohányzók légúti tüneteinek, funkcionális eltérései (az évi FEV₁-vesztés sebessége) egyértelműen súlyosabbak, mint a nemdohányzó kontrollcsoportéi. A dohányzás kezdete (életkor) és intenzitása prognosztikus jelentőségű a betegségre. Így egyértelmű, hogy a dohányzás kerülésével a megbetegedések jelentős része megelőzhető lenne.

A COPD-s betegek egy része azonban soha nem dohányzott, a károsító anyagok más forrásból származnak. A környezeti expozíció hatása a tüdőre nehezen mérhető, mivel az emberek egyedileg eltérő módon reagálnak a különböző aeroszol terhelésre. Ugyanakkor a nagyvárosi környezetben sétáltatott kutyákban¹, vagy a lovakban a penésszel (*Micropolyspora faeni*, *Aspergillus fumigatus*, thermophil gombák, *Actinomyces*) szennyezett széna hatására megjelenő COPD alátámasztja a környezeti faktorok szerepét a betegség kialakulásában^{2,3}.

A világon a kb. 3 milliárd ember hagyományos módon, a **biomassza** növényi vagy állati eredetű változatainak, illetve a szénnek az elégetésével fűt vagy főz. A biomassza – az egy életében, egy adott pillanatban jelen lévő szerves anyagok és élőlények összessége – a modern, megújuló energiatermelésnek kb. 75%-át teszi ki. Főbb fajtái: erdőgazdasági és fafeldolgozási hulladékok, mezőgazdasági melléktermékek és hulladékok (szalma, kukoricaszár és csutka,

napraforgószár), energetikai célra termesztett növények. A másodlagos biomassza az állatvilág, az állattenyésztés főtermékei, melléktermékei és hulladékai. Harmadlagos biomasszának a biológiai eredetű anyagokat felhasználó ipar és a települések szerves eredetű szilárd és folyékony hulladékait nevezzük.

Az energiatartalmat közvetlen **tüzeléssel**, kezelés nélkül vagy kezelve lehet kinyerni, így hatása a környezetre technológiától függően eltérő lehet. A nem megfelelő technológiájú tüzelés megnöveli a beltéri szállópor-szennyezést. Ez önmagában is veszélyes, de beltéri dohányzással kombinálva a légzőszervi megbetegedések (női COPD!) esélyét a többszörösére emeli.

Hasonló hatású a járművek **kipufogógáza**, különösképp a diesel korom. A szállópor-koncentráció emelkedése megnöveli a COPD exacerbációk gyakoriságát, hatása a progresszióra viszont még nem bizonyított. Állatkísérletes modellben mind a biomassza-égetés, mind a kipufogógáz COPD-t okozott, de úgy tűnik, hogy eltérő fenotípusokat⁴. A légszennyezés (CO, NO, NO₂) nemcsak a városi, hanem a mezőgazdasági területeken is megnöveli a COPD miatti kórházi felvételek számát⁵.

A WHO 1980-as években végzett felmérése szerint az új vagy felújított épületek közel harmadában rossz a levegőminőség: kimutathatók szerves oldószerek (illékony szerves vegyületek esetében a kültéri koncentráció kétszerese, formaldehid és egyéb aldehidek esetén pedig 7–8-szorosa is lehet a beltérben mért anyag), perfluorozott víztaszító anyagok (PFOA, PFCA, PFOS), égésgátló anyagok (PBDE) és a műanyagok lágyítószerai (ftalátok). A beltéri levegőben nem megfelelő légcserre mellett kimutathatók még a tisztítószerekből, műszaki cikkekből kijutó anyagok, a közeli garázsokból származó kipufogógázok, továbbá szén-dioxid és szén-monoxid is. A dohányzás jelentősen megnöveli a 2,5 mikronnál kisebb **szállópor (PM_{2,5})** koncentrációját. Mindezek egészségügyi hatása igen sokféle lehet. A „civil” beltéri levegőre vonatkozó egységes határértékek nem léteznek. A munkahelyek levegőminőségét a munkahelyek kémiai biztonságáról szóló 25/2000. (IX. 30.) EüM-SzCsM együttes rendelet szabályozza.

A talajból a zárt légtérbe szivárgó **radon** nemcsak a tüdőrák kockázatát növeli. Szignifikáns

egyenes arányosság volt kimutatható a beltéri radonkoncentráció és a COPD mortalitás között⁶.

A COPD eseteinek 10–20%-ában **foglalkozási inhalációs károsító anyagok** játszanak szerepet. Ha ezek helyettesítése nem lehetséges, akkor minimálisra kell csökkenteni az expozíció koncentrációját, időtartamát és gyakoriságát – például a munkafolyamatok átszervezésével, egyéni védőfelszereléssel (egyéni védőeszközökről szóló 89/686/EGK irányelv) – és az expozíciónak kitett munkavállalók számát. Kiemelten veszélyeztetettek a szénbányászok, a kőfejtők, az alagútépítők és a betongyártó munkások, de egyéb nem bányai foglalkozásokban is lehet magasabb rizikó. A kockázati csoportok rendszeres légzésfunkciós szűrése javasolt⁷.

Girod és munkatársai az egyébként ipari alapanyagként használt **kaolinitot** hozzák összefüggésbe a dohányzás kiváltotta COPD-vel is⁸. Hogyan kerül ez a szervesetlen por – alumínium-hidroxi-szilikát: Al₂(Si₂O₅)(OH)₄ – a cigarettába? Nem tudni. A kaolinit megszokott összetevője az agyagos talajnak. Mind a dohánytermékekben, mind a dohányzó ember alveoláris makrofágjaiban kimutatható. Kiülepedése a perifériás légutakban makrofág akkumulációt és a bronchiolus respiratoriusok gyulladását okozza. *Hatch és munkatársai* (1985) egérben a tracheába juttatott kaolinit hatására a *Streptococcus* infekció elleni védekezés csökkenését írták le. *Byers és King* 1959-ben tengerimalacban kaolinnal történt intratracheális instilláció után nem tuberkulotikus Mycobacterium okozta fibrózist ír le.

Egy másik agyagásványt, a **bentonitot** is széleskörűen használja az ipar. Az esettanulmányok szerint belélegezve pneumoconiosist, krónikus köhögést, nehézlégzést és a tüdőben finom gócos árnyékot okoz⁹.

Jelek és tünetek

Differenciáldiagnosztikai szerepe lehet a fulladás jellegének: **kilégzési nehezítettség** (asztma / COPD / bronchiectasia) vagy stridor (felső légúti szűkület) és a mellkas alakjának, például hordóalakú COPD-ben. Ha a **köhögés** produktív: bronchiectasia / idősebbeknél COPD / fiataloknál cisztás fibrózis; ha száraz: asztma főleg fiataloknál / intersticiális tüdőbetegség inkább idősebbeknél jön szóba. Az improduktív, makacs

köhögés kórismézése során az ACE-gátló gyógyszerek mellékhatását is számításba kell venni. Ez a köhögés az ACE-gátló kezelés abbahagyása után megszűnik.

Az állapot súlyosságát jelzi a „tripod pozíció”, az orrszáryi és az ajakfékes légzés, valamint a légzési segédizmok használata. A **cyanosist** COPD-ben a vér oxigénszintjének csökkenése okozza¹⁰, de érdemes a társbetegségeket is kizárni. A cyanosis hiánya nem zárja ki az általános hypoxiát. Az ébredés utáni **reggeli fejfájás** az éjszakai csökkent oxigénszint jele lehet. Mérsékelt és súlyos, stabil COPD-s betegek közel egyharmadánál (31,9%) találtak fejfájást, és a betegek közel fele szenvedett alvászavarban. Tüneteiket a krónikus hypoxaemia által kiváltott időskori fejfájás speciális altípusának tartják¹¹.

A **kéz finom remegése** béta2-agonista mellékhatása lehet. Ugyanakkor az **asterixisnek** is nevezett „flapping tremor” általában májbetegségben, a vér ammóniaszintjének emelkedésekor jelentkezik. COPD-ben alarmírozó jele lehet a széndioxid retenciónak. Mindkét kézen észlelve gondolnunk kell gyógyszer mellékhatásra, hypomagnesiaemiára, hypokalaemiára vagy kétoldali agyi strukturális eltérésekre is¹². Nehezíti a megítélést, hogy a krónikus dyspnoe és hypoxaemia a cirrhotikus betegekben COPD nélkül is jelen lehet. Egy tanulmány szerint artériás hypoxemia a májbetegeknél 14,6 %-ánál volt detektálható. A fulladás és a csökkent oxigénszaturáció korrelál a légzőizomzat kifáradásával és a májbetegség súlyosságával. Az asciteses betegek légzőizomzata rosszabb állapotban van és erősebben fulladnak, mint a nem asciteses májbetegeknél. Az egyidejűleg fennálló légúti betegség korai felismerése és kezelése sorsdöntő hatással lehet például egy májtranszplantációra¹³.

A béta2-agonisták nem tisztázott mechanizmussal **éjszakai lábszárgörcsöt** okozhatnak. A társbetegségek gyógyszerei is okozhatják a vádli görcsét: ilyenek a rövid hatású kacsdiuretikumok, a thiazidok. A perifériás érszűkítő hatás miatt a béta-blokkolókat szedők egy részének hideg a keze-lába. Az izomgyengeség és a testszerte jelentkező izomfájdalom a sztatin indukálta rhabdomyolysis jele lehet. A szérumban káliumszintjének emelkedését észlelték egyes ACE-gátlókkal kezelt betegekben. A nem szteroid gyulladáscsökkentők egyidejű alkalmazása

additív hatása a szérumban káliumszint emelkedésére. A hyperkalaemia következménye ízületi és izomfájdalom, izomgörcsök, hátfájás, mellkasi fájdalom, rossz közérzet, gyengeség lehet. Hasonló mellékhatásai ismertek az angiotenzin-II-receptor-blokkoló gyógyszereknek is. Bizonyos típusú pszichiátriai szerek szintén izomgörcsöket és dyskinesiókat okozhatnak.

Oedema megjelenése cor pulmonale kialakulását jelezheti, de gyógyszer mellékhatás is lehet. A szívelégtelenség elkülönítésében segítség lehet a BNP (plasma B-type natriuretic peptide) mérés¹⁴, bár ez a szakrendelések számára nem mindenütt elérhető. Súlyos COPD-ben az oedema megjelenése rossz prognosztikai jel. Korábban ezt a pulmonális hipertenzió kialakulásával magyarázták, de enélkül is előfordul. COPD-s betegekben az oedema kialakulása korrelál a gázcsere romlásával, kiváltképp a szén-dioxid retencióval. A romló gázcsere a hormonháztartást is befolyásolja, ami érinti a renin, angiotenzin II, aldosteron, ANP (atrial natriuretic peptide), vazopresszin (ADH) rendszereket és az endotheliális faktorokat. A szervezet a hypercapniára a vese keringésének beszűkülésével, így víz és nátrium retencióval válaszol. Az oedema megjelenésekor gyakran már hyponatraemia van. A hatásos terápia ebben az esetben inkább a légzési mechanika és a gázcsere javítása és a maximális hörgőtágítás, mint a forszírozott diuretizálás¹⁵.

Bőrtünetek COPD-ben

A krónikus légúti betegséghez köthető bőrtüneteket 1991-ben *Pride*, majd 1993-ban *Zemtsov* és *Shahar* foglalta össze^{16,17}. Az arcbőr idő előtti öregedésének a dohányzás független rizikófaktora.

Egy nemrég megjelent tanulmány szerint az **arc ráncosodása** összefüggésbe hozható a COPD súlyossági fokával¹⁸. A ráncosodás mértéke szignifikánsan magasabb volt a GOLD szerint nagyobb rizikójú csoportba sorolt betegekben, az mMRC magasabb pontszámánál, és több fennálló társbetegség esetén. Pozitív volt a korreláció az életkorral, a dohányzás intenzitásával és a posztbronchodilatátor FEV₁ értéken alapuló súlyossági beosztással. **A bőr állapotának romlása dohányosoknál felhívhatja a figyelmet a légúti obstrukció megjelenésére.**

A bőr biofizikai jellemzőit és a szérumszisztémás gyulladásos markereinek szintjét vizsgálták COPD-s betegek, egészséges dohányosok és nemdohányzók között. Szignifikáns különbség volt a COPD-s páciensek és az egészséges, soha nem dohányzók bőrének hőmérsékletében, a melanin indexben, a sebum tartalmában és a hidratáltságban ($P < 0,05$), de nem volt különbség a transepidermális vízvesztésben és az erythema indexben. Nem szignifikáns különbség volt a COPD-s betegek és a dohányzók bőrének jellemzői között. A szérumszisztémás nagy érzékenységű CRP és IL-6 szintje szignifikánsan magasabb volt COPD-s betegekben és az egészséges dohányosokban, mint az egészséges nemdohányzóknál.

A bőr állapotának változása összefügghet a dohányzás indukálta alacsony intenzitású szisztémás gyulladással¹⁹. A nem-enzimatisz glikáció a glükóz – enzim által nem katalizált – kovalens kapcsolódását jelenti aminosavak, fehérjék, lipidek és nukleinsavak szabad aminos csoportjához²⁰. A proteinek és lipidek nem-enzimatisz glikációja során képződő termékek (Advanced Glycation Endproducts, rövidítve: AGEs) a kor előrehaladtával egyre nagyobb koncentrációban mutathatók ki a bőrben, non-invaszív módon, autofluoreszcenciás vizsgálattal. A COPD-s betegek bőrében a stádiumtól függetlenül mennyiségük megemelkedik, amit a dohányzás okozta oxidatív stresszel magyaráznak²¹.

Krónikus légúti betegségben gyakoriak a bőrtünetek: a bőrszárazság (xerosis), a súlyos COPD-ben ($FEV_1 < 30\%$) leírt Dahl vagy Thinker jelnek nevezett **hiperpigmentáció és hiperkeratózis mindkét könyök bőrén**, amit a „tripod helyzetben” való támaszkodás okoz; a köröm hosszanti repedezettsége és töredezettsége (onychorrhexis), a kanálköröm (koilonychia), és az onychomycosis. A köröm nikotinos elszíneződése a bőrrel érintkező cigarettában lévő kátrány lerakódásából származik és gyakran perifériás artériás betegséghez társul²².

Szintén gyakori a **dobveróujj** (Hippokratész ujjak) és ennek részjelensége az óraüvegköröm. Ilyenkor a kéz és lábujjak utolsó percei megvastagodnak, a körömlemezek elődomborodnak, és vaskosabbak lehetnek. A szimmetrikus óraüveg körömök krónikus tüdőbetegségekre utalhatnak. Hippokratész a Kr. e. 5. században

empyemás betegnél írta le. Súlyos bronchiectasiás vagy tüdő abscessusban szenvedő betegek 80%-ánál, tüdőgümőkórban 25%-nál fordul elő. Emellett kardiovaszkuláris kórképre és májbetegségekre, ritkábban gyulladással járó bélbetegségekre, endokrin és hematológiai zavarokra, intoxikációra, alultápláltságra utalhat. Osteoarthropathiával társulva a bronchus karcinóma korai jele lehet^{23,24}.

Bőrtüneteket nemcsak a betegség, hanem a kezelése is okozhat. A bőrön megjelenő **véraláfutások** és az inhalációs kortikoszteroid (ICS) terápia közötti összefüggést *Tashkin és munkatársai* a Lung Health Study II adatainak elemzésével vizsgálták. Az ICS kezelésben részesülő középkorú és idős betegeken szignifikánsan nagyobb százalékban jelentek meg kis véraláfutások (11,2% vs 3,5%), és lassabban gyógyultak a sebeik, mint a placebo csoportban. Sajnos az ICS-hez való terápiahűség az idősebb férfiaknál megnövelte a bőrtünetek kockázatát. Ugyanakkor nem mutatkozott összefüggés a „véraláfutások” és a mellékvese-szuppresszió vagy a csonttömegvesztés között²⁵.

Társbetegségek

Rhinitis

COPD-s betegeknél, különösképp oxigén terápia során, gyakori panasz a fertőzésekkel szembeni elsődleges védelmi vonalat jelentő orrnyálkahártya kiszáradása és vérzékenysége. Ezt érdemes kezelni lokális szerekekkel (párásítás, sótartalmú orrspray-k). COPD-s betegek atópiás eredetű allergiás rhinitise úgy tűnik, önmagában nem rontja a COPD kórlefordulását, és nem gyakoribb a súlyos, mint az enyhébb stádiumokban²⁶.

Ugyanakkor stabil COPD-ben is kimutatható a dohányzás elhagyása után is perzisztáló **felső légúti (sinonasalis) gyulladás**, ami rontja az életminőséget. Az orrban zajló gyulladás és a következményes nazális obstrukció mértéke korrelál az alsó légúti gyulladással és obstrukcióval. A jelenlévő sinusitis elégtelen kezelése a COPD exacerbációját okozhatja. Az orr hatékony kezelése nemcsak a nazális tüneteket enyhítheti, hanem jelentős hatása lehet az alsó légúti exacerbációk gyakoriságára is – ennek bizonyítására azonban nincs elegendő vizsgálat.

Elméleti megfontolások alapján COPD-ben az alsó és felső légúti szakaszok egymásra hatása több úton is létrejöhet: az orr szűrő és párasító funkciójának romlása, a kórokozók és a gyulladáshoz vezető mediátorok „lecsorgása” a tüdőbe, illetve nasobronchiális neuronális reflex egyaránt szóba jön. A légúti hám egy részének stimulációja a teljes légúti hámban gyulladáshoz vezet válthat ki. *In vitro* orr és bronchiális sejtek kultúrájában a sejtek nemcsak hasonló módon növekedtek, hanem a csillóik is hasonló frekvenciával mozogtak, sőt, a dohányfüst hatására hasonló géneexpresszió jött létre²⁷.

Roberts és munkatársai 61 éves COPD-s beteg vizsgálatakor 75%-uknál találtak orrtüneteket: a betegek közel felében orrfolyást, tüsszögést. Összefüggés volt a nazális tüneti pontszám, a hátsó garatfali váladékcsepegés (postnasal drip) és a köpet napi mennyisége között. A gyakran exacerbálóknál jóval több orrtünet volt, mint a nem exacerbátor fenotípusban, viszont nem találtak összefüggést a FEV₁-gyel²⁸.

A **beszédhang megváltozása** nem direkt tünete a COPD-nek, de sokan panaszzolják. Egy tanulmányban a 20–66 éves dohányosok 50%-ánál írtak le dysphoniát. A dysphonia fokozatosan korrelált a nagy dózisú ICS használattal és fordítottan volt arányos a spirometriás értékekkel²⁹. Differenciáldiagnosztikai okokból a gégeészeti szakvizsgálat mindenképp indokolt gégedaganat és tbc kizárására. A progresszív rekedtség mögött nagy dózisú ICS kezelésben részesülő betegnél leírták már a gége invazív aspergillosisát is³⁰. *Aspergillus fumigatus* antigénnel kiváltható bőr-hiperszenzitivitást a COPD-s betegek kb. 11%-ánál igazoltak, míg a vizsgálatban résztvevő egészségesek közül senkinél. A vizsgálat érdekessége, hogy ezek a COPD-s betegek zömében bidit – egy speciális, kézzel sodort indiai cigaretta fajtát – és nem hagyományos cigarettát szívtak. A szenzitivitást ennek az indiai dohányárúnak a gombaszennyezettsége okozhatta, ami felhívja a figyelmet a hagyományos dohánytermékek gyártási körülményeinek ellenőrzésére is³¹.

Alvászavarok

A COPD esetén jelentkező alvás alatti oxigén-deszaturációról a reggeli fejfájás kapcsán már történt említés. Ennek súlyosabb szövödmé-

nye is lehet: szívritmuszavar, pulmonális hipertenzió és éjszakai halál, főleg exacerbáció alatt. A hypoxaemia részben a hipoventilláció miatt, részben pedig a ventiláció/perfúzió zavara miatt jöhet létre.

Az egyidejűleg fennálló **obstruktív alvási apnoe** (obstructive sleep apnoe, OSA) jelentős életminőségromláshoz és jelentősebb hypoxaemiához vezet az overlap betegekben, mint a COPD vagy az OSA külön-külön. Ezeknél a betegekben a CPAP bevezetése csökkenti a hospitalizációk számát és a pulmonális hipertóniát, és javítja a túlélést³². A horkolás és a reggeli fejfájás mellett OSA-ra gyanús a diabeteses betegek nehezen gyógyuló lábszárfekélye is³³.

A **nyugtalan láb szindróma** – restless legs syndrome (RLS) vagy más néven Willis–Ekbom-betegség (WED) – a másik gyakori alvási rendellenesség. A lakosság 2–5%-ának, az idősebb korosztály 10%-ának teszi tönkre az éjszakai nyugalomát. A betegség, bár gyermekkorban is előfordul, jellemzően fiatal felnőttkorban kezdődik, és 50–60 éves korra válik kínzóvá. A lábakban kellemetlen, gyakran fájdalmas égető jellegű zsibbadás lép fel, amely ágyban, elalvás előtt vagy nyugalmi állapotban jelentkezik. A tünetek éjjel körül a legkifejezettebbek. Mivel a kínzó zsibbadás a láb mozgására, ütögetésre szűnik meg, a beteg kénytelen felkelni, sétálni.

A következmény nappali aluszékonyosság. A vashiányos anaemiás nők körében a nem anaemiásokhoz képest 8–10-szeres RLS incidenciánövekedést találtak³⁴. Gyakori azonban COPD-s betegekben is. Alacsony kreatininszint, rossz alvásminőség, nagyobb fokú fáradtság és depresszió jellemzi ezeket a betegeket. Az RLS súlyossági tünetei korrelálnak az alacsony ferritin szinttel és a dyspnoe súlyosságával³⁵. A kórképet szelektív dopamin-agonista terápiával kezelik.

Szájhigiéna és COPD

A National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III), legalább 6 foggal bíró 13792 résztvevőjének adatai alapján 2001-ben vetették fel, hogy összefüggés lehet a periodontitis és a COPD között: rosszabb szájuégi státuszt találtak a COPD-s betegekben és ezen belül is a súlyosabb stádiumúaknál³⁶. Azóta számos megerősítés született, hogy a rossz szájhigiéna a súlyos COPD rizikófaktora, és en-

nek javítása csökkentheti az alsó légúti gyulladások gyakoriságát vagy súlyosságát^{37,38}. Kétéves utánkövetéssel a periodontitis miatt kezelt COPD-s betegeknek nemcsak az exacerbációk száma volt szignifikánsan alacsonyabb, hanem légzésfunkciós értékeik is jobbak voltak, mint a kontroll csoporté³⁹. Fordítottja is igaz: a krónikus ínybetegség a rapid légzésfunkció-vesztés rizikófaktora⁴⁰. Számunkra érdekes tény lehet, hogy a periodontitis egyes eseteiben eozinofil gyulladás van a beteg fog körül⁴¹.

Gyulladásos bélbetegség

A tápcsatorna alsóbb régiói is hatással lehetnek a COPD-s betegekre. Harminc évvel ezelőtt colitis ulcerosus betegeknek progresszív COPD-t írtak le kislégúti szklerotizáló peribronchiolitisszel és a nagylégutak fibrotizáló obliteratív bronchitisével⁴². Azóta közös gyulladásos útvonalat és genetikai hátteret találtak a COPD és a gyulladásos bélbetegség (inflammatory bowel disease, IBD) között⁴³. COPD-s betegek között gyakoribbak a gyulladásos bélbetegségek mint az átlagpopulációban.

Kanadai kutatók az IBD hatását vizsgálták a COPD halálzására (population-based cohort study). A megközelítően 27–27 ezer COPD-s, illetve asztma-COPD beteg között 697, illetve 119 betegnél találtak IBD-t, és ez mindkét légúti betegcsoportban megnövelte a halálzás kockázatát mind légúti, mind emésztőrendszeri okokból: COPD (hazard ratio 1,23, 95% CI 1,09–1,4) és asztma-COPD (hazard ratio 1,65, 95% CI 1,23–2,22)⁴⁴.

Érbetegségek

Mind a **kardiovaszkuláris**, mind a **perifériás** érbetegségek kimutathatók COPD-s betegekben. A kardiovaszkuláris betegségek negatív hatása a COPD kimenetelére régóta ismert. Kar/boka index mérésével vizsgálható a perifériás érbetegség és a COPD súlyossága közötti összefüggés. A rizikófaktorok közösek. Az érbetegség sokáig tünetmentes lehet, bár méréssel a COPD-s betegeknek akár egyharmadában már kimutatható. A perifériás érbetegségben szenvedő COPD-s betegek között több a súlyosabb stádiumú beteg. Betegeink angiológiai szűrése célszerű lenne, hiszen az érbetegség rosszabbodása a fizikai aktivitást és az életminőséget

egyaránt rontja, és fokozott kardiovaszkuláris rizikót is jelent^{45,46}.

Az elhízás paradoxon

Az elhízás paradoxon a COPD-s betegek jellemző állapot. Az egyébként egészségesekkel szemben a túlsúly nem válik a betegek kárára, sőt a sovány COPD-seknél több a kardiovaszkuláris szövődmény és magasabb a halálzás ráta. Egyesek ezt az extenzív atherosclerosis rovására írják: a perifériás érbetegek minél idősebbek és soványabbak, és minél kisebbaskörfogatuk, annál progresszívebb a tüdőbetegségük⁴⁷.

Számos tanulmány szerint a COPD-s betegek obezitásának (kb. BMI 40-ig) mind a közösségben élők, mind a hospitalizáltak között védő hatása volt a bármilyen okból bekövetkező halálzással szemben. Még szembetűnőbb ez súlyos obstrukcióban, és ebben számos tényező szerepet játszhat. Például a nagyobb zsírtömeg mechanikai okokból nem engedi olyan mértékben hiperinflálódni a tüdőt. Az enyhe vagy mérsékelt csoportban a súllyal összefüggő halálzás inkább az átlag népességhez közelít. Lehetséges, hogy a mérési módszerünk hozza létre a paradoxont: nem a BMI-t, hanem a test összetételét kellene figyelembe venni⁴⁸.

Ízületi betegségek

Érdekes összefüggést találtak a férfiak rheumatoid arthritise és a dohányzás között. Az egyidejűleg szilíciumnak és dohányfüstnek (> 20 csomagév) kitett férfiak között az ACPA (anticitrullinated protein antibody) pozitív rheumatoid arthritis előfordulása messze magasabb (OR 14,9; 95% CI 5,32–37,84), mint a soha nem dohányzóknál (OR 2,53; 95% CI 1,72–3,72) vagy a csak szilíciumnak exponáltaknál (OR 1,67; 95% CI 1,13–2,48). Feltételezik, hogy a cigarettafüstből bekerülő kadmium-oxid nanorészecskék okozák lokálisan az ACPA termelést és a következményes rheumatoid arthritist⁴⁹.

Mentális rendellenességek

Régóta ismert, hogy a depresszió gyakori a COPD-s betegek körében. Fel nem ismerése és kezeletlensége azonban jelentősen megnövelheti a kórházi felvételt igénylő COPD-s exacerbációk számát egy kétéves utánkövetéses tanulmány vizsgálata szerint⁵⁰.

Összefoglalás

A környezeti hatások ismerete elsősorban a megelőzés szempontjából fontos mind a lakosság, mind az egészségügyi döntéshozók és a hatóságok számára. Ugyanakkor a COPD-s betegek nem infekciós eredetű exacerbációi csökkenthetők lehetnek a környezeti ártalmak – különösképpen a dohányzás – kerülésével. A fül-orr-gégészeti góccok és a periodontitis kezelése csökkentheti az exacerbációk számát.

A beteg számára a közforgalomban elérhető pulzoximéterekkel – a vizsgálat korlátait is beszámítva – az éjszakai oxigénszaturáció mérése fontos adat lenne a betegség súlyossági fokának megállapításához, a terápia beállításához és az alvási rendellenességek diagnosztizálására. (A tartós otthoni oxigénkezelésen lévő betegek egy része szívesen és rendszeresen használja pulzoximéterét.) Alvászavar esetén szoros együttműködés szükséges az alváslaborban dolgozó kollégákkal és neurológusokkal.

A COPD-s betegek társbetegségei utánozhatják a stabil és exacerbáló COPD tüneteit. Ezek kezelése elengedhetetlen, mivel a terápia nem csupán az életminőséget javítja, hanem csökkentheti a fellángolások gyakoriságát is, és a krónikus légúti betegség súlyosságát is megítélhetőbbé teszi. Ugyanakkor a betegek kockázati csoportba sorolásánál lehetőséget kellene adni arra, hogy a kezelőorvos az előbbieken felsorolt tüneteket és társbetegségeket – azok átmeneti vagy krónikus jellege szerint – figyelembe vegye, és a betegséget magasabb kockázati csoportba sorolva intenzívebb terápiát kezdessen, már a jelenlegi szempontok alapján kevésbé tünetesnek minősített betegeknél is. ■

Irodalom

- Krotje LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1987; 191(11): 1427-30.
- McPherson EA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in horses: aetiological studies: responses to intradermal and inhalation antigenic challenge. *Equine Vet J* 1979; 11(3): 159-66.
- Robinson NE, et al. The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease of horses. *Br Vet J* 1996; 152(3): 283-306.
- He, F. et al. Exposure to ambient particulate matter induced COPD in a rat model and a description of the underlying mechanism. *Sci Rep* 2017; 7, 45666; doi: 10.1038/srep45666
- Sauerzapf V, Jones AP, Cross J. Environmental factors and hospitalisation for COPD in a rural county of England. HAL Id: hal-00477862 <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00477862>.
- Turner MC, et al. Radon and COPD mortality in the American Cancer Society Cohort. *Eur Respir J* 2012; 39: 1113-1119.
- Boschetto P, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and occupational exposures. *J Occup Med Toxicol* 2006; 1: 1.
- Girod CE, King TE. COPD: a dust-induced disease? *Chest* 2005; 128(4): 3055-64.
- <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc231.htm#6.2.1>
- Medd WE, et al. Cyanosis as a guide to arterial oxygen desaturation. *Thorax* 1959; 14: 247.
- Ozge A, et al. Headache in patients with chronic obstructive pulmonary disease: effects of chronic hypoxaemia. *J Headache Pain* 2006; 7(1): 37-43. Epub 2006 Jan 17
- Agarwal R, Baid R. Asterixis. *J Postgrad Med* 2016; 62(2): 115-17.
- Helmy A. Awadallah MF. Study of pulmonary dysfunctions in liver cirrhosis. *Egypt J Chest Dis Tubercul* 2014; 63: 1079-1085.
- Le Jemtel TH, et al. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(2): 171-80.
- Valli G, et al. Water and sodium imbalance in COPD patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004; 61(2): 112-6.
- Pride H. The dermatology of chronic lung disease. *Cutis* 1991; 48(5): 398-403.
- Zemtsov A, Shahar J. Skin manifestations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cutis* 1993; 52(2): 91-2.
- Zidan MH, et al. Facial wrinkling: A possible mirror of COPD severity. *Egypt J Chest Dis Tubercul* 2014; 63: 843-851.
- Majewski S, et al. Skin condition and its relationship to systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 2407-2415.
- Wittmann I, et al. A nem-enzimatisz glikáció szerepe az öregedés, az atherosclerosis és a diabeteses nephropathia patofiziológiájában és klinikai képének kialakulásában. <https://www.doki.net/upload/diabetes/magazine/99010001.htm>.1999
- Hoonhorst S. Accumulation of advanced glycation endproducts (AGEs) in the skin is associated with COPD susceptibility https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2012.185.1_MeetingAbstracts.A4511
- Shankar A, et al. A study of cutaneous manifestations of chronic pulmonary diseases among patients attending a tertiary care hospital. *Indian J Clin Exp Dermatol* 2016; 2(1): 1-41.
- Poppe JK. The diagnostic significance of clubbed fingers. 1947; 13(6): 658-662. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.13.6.658>
- Máthé M, Kárpáti S. A köröm megbetegedései és diagnosztikus jelentőségük. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 2008; 84(2): 37-44.
- Tashkin DP, et al. Skin manifestations of inhaled corticosteroids in COPD Patients. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0012-3692\(15\)31287-3](https://doi.org/10.1016/S0012-3692(15)31287-3).
- Neves M, et al. Evaluation of atopy in patients with COPD. *J Bras Pneumol* 2013; 39(3): 296-305.
- Hurst JR. Upper airway. Sinonasal involvement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010; 65: 85-90.

28. Roberts NJ, et al. Relationship between chronic nasal and respiratory symptoms in patients with COPD. *Respiratory Medicine* 2003; 97: 909-914.
29. Mohamed EE, et al. Voice changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt J Chest Dis Tubercul* 2014; 63: 561-567.
30. Naseer R, et al. An unusual case of hoarseness of voice related to corticosteroid treatment. *Resp Med CME* 4 (2011) 170e171.
31. Agarwal R, et al. Aspergillus hypersensitivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease COPD as a risk factor for ABPA. *Medical Mycology* 2010; 48: 988-994.
32. McNicholas WT, Verbraecken J, Marin JM. Sleep disorders in COPD: the forgotten dimension. *Eur Respir Rev* 2013; 22(129): 365-75. doi: 10.1183/09059180.00003213.
33. Maltese G, et al. Elevated obstructive sleep apnoea risk score is associated with poor healing of diabetic foot ulcers: a prospective cohort study. *Diabet Med* 2018; 35: 1494-1498.
34. Kolukisa M, et al. Restless leg syndrome/Willis-Ekbom disease in women with iron deficiency anemia. *Ideggyógyászati Szemle* 2016; 69(9): 356-360.
35. Cavalcante AG, et al. Restless legs syndrome, sleep impairment, and fatigue in chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med* 2012; 13(7): 842-7. doi: 10.1016/j.sleep.2012.03.017. Epub 2012 Jun 21.
36. Scannapieco FA, Ho AW. Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: analysis of National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Periodontol* 2001; 72(1): 50-6.
37. Deo V, et al. Periodontitis as a potential risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study. *Indian J Dent Res* 2009; 20(4): 466-70. doi: 10.4103/0970-9290.59456.
38. Peter KP, et al. Association between periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease: a reality or just a dogma? *J Periodontol* 2013; 84(12): 1717-23. doi: 10.1902/jop.2013.120347.
39. Zhou X, et al. Effects of periodontal treatment on lung function and exacerbation frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic periodontitis: a 2-year pilot randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2014; 41(6): 564-72. doi: 10.1111/jcpe.12247. Epub 2014 Apr 6.
40. Takeuchi K, et al. Periodontal status and lung function decline in the community: the Hisayama study. *Sci Rep* 2018; 8(1): 13354. doi: 10.1038/s41598-018-31610-3.
41. Suzuki T, et al. Presence of activated eosinophils, high IgE and sCD23 titers in gingival crevicular fluid of patients with adult periodontitis. *J Periodontol Res* 1995; 30(3): 159-66. (Abstract)
42. Wilcox P, et al. Airway involvement in ulcerative colitis. *Chest* 1987; 92(1): 18-22. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.92.1.18>
43. Ekblom A, et al. Increased risk of both ulcerative colitis and Crohn's disease in a population suffering from COPD. *Lung* 2008; 186(3): 167-172.
44. Vutcovici M, et al. Inflammatory bowel disease and risk of mortality in COPD. *Eur Respir J* 2016; 47(5): 1357-64.
45. Pecci R, et al. Peripheral arterial disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int Angiol* 2012; 31(5): 444-53.
46. Sleszycka J, et al. Prevalence and difficulties in chronic obstructive pulmonary disease diagnosis in patients suffering from severe peripheral arterial disease. *Pol Merkur Lekarski* 2009; 27(158): 92-6.
47. Blum A, et al. „Obesity paradox” in chronic obstructive pulmonary disease. *Isr Med Assoc J* 2011; 13(11): 672-5.
48. Spelta F, et al. Body weight and mortality in COPD: focus on the obesity paradox. *Eat Weight Disord* 2018; 23(1): 15-22.
49. Murphy D, et al. Occupational dust and cigarette smoke exposure might link rheumatoid arthritis to COPD. www.thelancet.com/respiratory Vol. 6. August, 2018.
50. Montserrat-Capdevila J, et al. Mental disorders in chronic obstructive pulmonary diseases. *Perspect Psychiatr Care* 2018; 1-7.