

# A LÁTENS COPD

*Dr. Nagy László Béla*

*Felsődoboz*

**A** COPD kialakulása évtizedeket vesz igénybe. Kialakulásában szerepelnek az egyént prenatális, perinatális és korai életkorban érő behatások. Ehhez társulnak a felnőttkori tényezők, mint a leginkább ismert dohányzás és egyéb levegőszennyeződés, az immunreakciók és a gyulladás. Már a légzésfunkciós károsodás megjelenése előtt észlelhetők elváltozások (például mikro-CT-vel a bronchiolus terminalisok léziója), és ilyenkor már előrehaladott stádiumban van a folyamatban résztvevő immun- és gyulladásozó sejtek epigenetikai reprogramozása, a szöveti gyulladás és a sejtes infiltráció. A COPD patológiáját gyulladás, szöveti destrukció, emphysema, légúti fibrózis és nyák hiperszekréció jellemzi. Ez genetikailag determinált környezeti–szerveze-

ti kölcsönhatások következménye. A molekuláris patogenezis alapját az epigenetikai változások és a szomatikus mutációk felhalmozódása képezi. Ezt a szerzett DNS-károsodást exogén és endogén tényezők okozzák. Az endogén tényezők között fontos szerepe van a reaktív oxigénradikálok okozta oxidatív stressznek. A károsodott sejteket az immunrendszer idegenként ismeri fel és adaptív immunválaszt indít ellenük, ami tovább fokozza a gyulladást és a szövetszövetkárosodást.

A következő kérdések merülnek fel: Melyek a prevenció érdekében befolyásolható rizikótényezők? Mikor alakul ki COPD-t megelőző károsodás (pre-COPD)? Mikortól igényel kezelést a megbetegedés?

## MI A PRISm?

A PRISm egy mozaikszó, ami a Preserved Ratio Impaired Spirometry angol kifejezést rövidíti. A COPD GOLD szerinti diagnosztikus kritériumához tartozik a hörgőtágító adása után mért  $FEV_1/FVC$  arány 0,7 alatti értéke. Nagy számban vannak azonban olyan spirometriás eredmények, ahol ez az arány 0,7 feletti, miközben a kell értékhez vagy az LLN-hez viszonyított  $FEV_1$  csökkent, a kell érték 80%-a alatti és/vagy az FVC is csökkent, 80% alatti. Tehát kórosak, de az arányuk normális. Ezt értjük PRISm alatt.

## RÖVIDÍTÉSEK

$D_{LCO}$ : CO diffúziós faktor  
 FEF: forszírozott kilégzési áramlás  
 $FEV_1$ : forszírozott kilégzési másodperc-volumen  
 FRC: funkcionális reziduális kapacitás  
 FVC: forszírozott kilégzési vitálkapacitás  
 GOLD: Global Initiative for Obstructive Lung Disease  
 IC: inspirációs kapacitás  
 LLN: lower limit of normal (a normál tartomány alsó határa)  
 RV: reziduális volumen  
 SVC: lassú vitálkapacitás  
 TLC: totálkapacitás

Kérdés, hogy ennek mi a jelentősége és mi a kapcsolata a később, a betegség progressziója során kialakuló, 0,7 alatti FEV<sub>1</sub>/FVC aránnyal. A Rotterdam Study-ban – egy populáció alapú, prospektív kohorszban – a PRISm 4,5 éves követés után a résztvevők 15,4%-ánál normalizálódott, míg 49,4%-uknál a fenti definíció szerinti COPD fejlődött ki. 9,3 éves követés során a PRISm betegek körében mind az összmortalitás, mind a cardiovasculáris mortalitás nagyobb volt<sup>1</sup>. Az Egyesült Királyság Biobank kohorsz adatai szerint – 351 874 személy adataiból számítva – átlagosan 9,1 év alatt a PRISm betegek 12,2%-a progrediált COPD-be<sup>2</sup>.

A PRISm fogalomtól kissé eltér az ún. nem-specifikus minta. Ilyenkor kisebb FEV<sub>1</sub> és kisebb FVC mellett normális az FEV<sub>1</sub>/FVC (tehát mint PRISm esetén), de emelkedett vagy normális a TLC. Három éven át követték 1284, nem-specifikus mintát adó egyén állapotának alakulását: 63%-uknál perzisztált a nem-specifikus minta, 16%-uk restriktív lett, 16%-uk obstruktív, 2%-uknál pedig kevert állapot alakult ki. Az obstrukció kialakulásának előrejelzője volt a specifikus légúti ellenállás, illetve a TLC és az alveoláris térfogat közti különbség<sup>3</sup>.

A COPDGene Study betegeinél 5 éven át követték a PRISm alakulását normális átlagos TLC mellett. A betegek 22,2%-a GOLD 0 stádiumba ment át, 25,1%-uk pedig progrediált a GOLD 4 súlyossági fokozatba<sup>4</sup>. Folytatva a COPDGene Study anyagának elemzését, PRISm esetén mellkasi CT-vel meghatározták az FVC/TLC arányt. A legalacsonyabb kvartilis betegeinél ez fokozott levegőcsapda képződéssel és emphysemával társult, ami 5 év alatt a betegek 36%-ánál progrediált COPD-be, míg a legmagasabb kvartilisben csak 17%-uknál. Hasonló összefüggés mutatkozott az exacerbációk esetén is<sup>5</sup>.

Ezeknek az eredményeknek az értékeléséhez tudni kell, hogy obstruktív légúti betegségben a totálkapacitáson belül az FVC rovására megnő a reziduális volumen aránya akkor is, ha a TLC normális marad. Más esetekben pedig az FVC marad normális és a reziduális volu-

men emelkedés növeli meg a totálkapacitást. Mindezek figyelembevételével a FEV<sub>1</sub>/FVC arány nem értékelhető.

Egészséges egyéneknél az FVC manőver során a reziduális volumen határozza meg a kilégzés végén a perifériás légutak záródását és a FEV<sub>1</sub>/FVC arány normális. Obstrukció esetén a kilégzéskor különböző mértékű áramláskorlátozás lép fel és a kislégutak egy része záródik a forszírozás folyamán. Az elzáródott légutak már nem szerepelnek az FVC számértékében, hanem a reziduális volumen értékét emelik meg. Ilyenkor a FEV<sub>1</sub>/FVC kisebb lesz, mivel az áramlás jobban csökken, mint a térfogat. A további kilégzés a megmaradó légutakon keresztül normális FEV<sub>1</sub>/FVC-t eredményez akkor, ha az áramlás és a térfogat arányosan csökken. Ez esetben PRISm jön létre.

A spirográfiával meghatározott képet kiegészítették a funkcionális CT mérések. A SPIROMICS kohorsz PRISm alcsoportját – 849 beteget – ezzel a módszerrel is megvizsgálták. A normális FEV<sub>1</sub>/FVC értéket adó esetekben a CT-vel mért reziduális volumen/totálkapacitás arány változó volt (21–59% közötti). Átlagosan 2,5 éves követés során a magas RV/TLC arányú betegeknél 5,7-szer gyakrabban alakult ki spirometriás definíció szerinti COPD<sup>6</sup>.

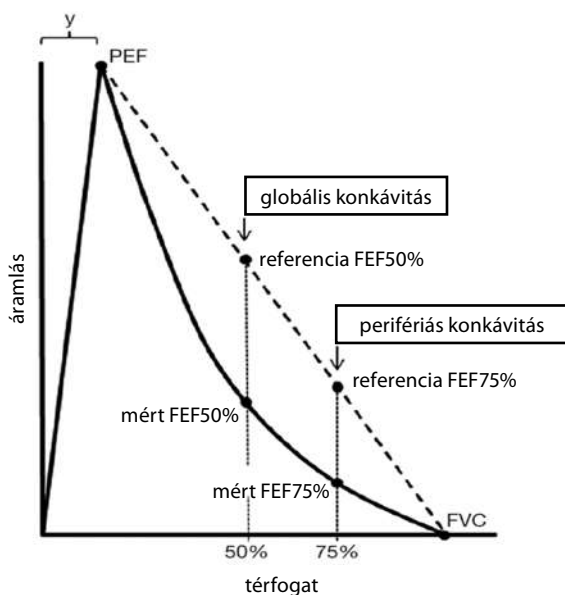
Az amerikai Veterans Administration adatbázisából kiválasztottak 7479 olyan magas COPD rizikójú egyént, akinek normál tartományban volt a FEV<sub>1</sub>/FVC és a FEV<sub>1</sub> értéke. Pletizmográfiával mérték a sztatikus volumeneket (TLC, RV, FRC, IC), és ezek arányait is meghatározták. Az esetek egyharmadánál volt levegőcsapda-képződés, magas RV/TLC arány esetén pedig 55%-kal több volt a klinikai COPD. Az arány megoszlásának szórása magas volt. Ezt okozhatja a légúti obstrukció következtében kialakult levegőcsapda-képződés, de előfordulhat akkor is, amikor a kilégzési áramláskorlátozottság úgy jön létre, hogy a tüdőszövet destrukciója miatt csökken a tüdő rugalmassága és a kislégutak idő előtti záródása miatt megnő a záróvolumen<sup>7</sup>.

OBSTRUKCIÓ NORMÁLIS FEV<sub>1</sub>/FVC MELLETT

Véleményem szerint az FVC alkalmatlan paraméter a légúti obstrukció vizsgálatára. Ugyanis obstrukció esetén – a kilégzési forszírozás miatt a megnövekedett intrathoracalis nyomás következtében – a kislégutak még a kilégzés vége előtt záródnak, ami lecsökkenti a kilégzett térfogatot és lerövidíti a kilégzési időt. Emiatt hamis adatot szolgáltat. Ez vagy azzal küszöbölhető ki, ha a FEV<sub>1</sub>-et a belégzési vitálkapacitáshoz viszonyítjuk, vagy azzal, ha nem a forszírozott, hanem a lassú kilégzési vitálkapacitást (SVC) használjuk.

Normális postbronchodilatator FEV<sub>1</sub>/FVC és normális FEV<sub>1</sub> értékekkel vizsgáltak 854 jelenleg és korábban dohányos páciens. A FEV<sub>1</sub>/SVC értékük kisebb volt 0,7-nél. Tünetesek voltak, az átlagosan 150 napos követés során a súlyos exacerbációk esélyhányadosa 1,61 volt, továbbá a 3 éves követés után a befolyásoló tényezőkre, köztük a dohányzásra is korrigálva a FEV<sub>1</sub>/FVC < 0,7 alapú COPD diagnózis esélyhányadosa 3,93 volt, tehát kétségtelen, hogy pre-COPD-sek voltak<sup>8</sup>.

A kislégúti obstrukció ismert mutatója a forszírozott közép-kilégzési áramlás (FEF<sub>25-75%</sub>). 307 normális FEV<sub>1</sub>/FVC értékkel bíró beteg 29,6%-ánál mértek kiinduláskor csökkent FEF<sub>25-75%</sub> értéket. 10 éves követés után a csökkent érték mellett a bete-



**1. ábra:** Az áramlás-térfogat görbe globális és perifériás konkávitásának számszerűsítésére használt változók (bővebben lásd a szövegben). A mért FEF<sub>50%</sub> és a mért FEF<sub>75%</sub> az erőltetett kilégzési áramlások akkor, amikor a kilégzés az FVC 50% és 75%-ánál tart. A referencia FEF<sub>50%</sub> és a referencia FEF<sub>75%</sub> azok az áramlás értékek, amelyeket akkor kapnánk, ha az áramlás-térfogat görbe görbülete nulla lenne, azaz lineárisan csökkenne (szaggatott vonal). Az y változó a kilégzési csúcsáramlás (PEF) eléréséig mért térfogat; ehhez 0,6 L érték feltételezhető. Ebben a példában a globális konkávitás körülbelül 50, a perifériás konkávitás körülbelül 65 egység. (Johns DP, et al. *J Thorac Dis* 2014; 6: 1557-1569)<sup>11</sup>

gek 41,8%-a, míg normális érték esetén 7,4%-uk lett a FEV<sub>1</sub>/FVC csökkenés szerinti COPD-s. Tehát ezek a betegek is pre-COPD-sek voltak<sup>9</sup>.

Hasonlóképpen megvizsgálták e vonatkozásban a forszírozott kilégzési áramlásokat a vitálkapacitás különböző százalékainál. Azt tapasztalták, hogy a FEF<sub>25%</sub>, 50%, 75% csökkenése és a kilégzési áramlás-volumen görbe balra tolódása jelzi ilyen esetekben is a légúti obstrukciót<sup>10</sup>.

Saját tapasztalatom szerint még érzékenyebb, ha figyelembe vesszük a FEF<sub>25</sub>/FEF<sub>75</sub> arányt, tehát azt, hogy a FEF<sub>25</sub> jobban csökken-e, mint a FEF<sub>75</sub>. Ezt kifejezi a kilégzési áramlás-volumen görbe formaanalízise is. Ugyanis kilégzési áramláskorlátozottság esetén a kezdő kilégzés után a görbe – a kilégzési áramlás – hirtelen megtörik, konkává válik. Ezt számszerűsíti a kilégzési áramlás görbe alatti terület mérése, mely képes különbséget tenni a normális, az obstruktív, a restriktív és a kevert kilégzési áramláskorlátozottság között. Ugyanerre vonatkozóan hasonló eredményre jutottak a globális és a perifériás konkávitás elkülönítésével (1. ábra)<sup>11</sup>.

Ezt látjuk COPD esetén, amikor a forszírozott kilégzés elején az áramlás normális, és ezáltal a FEV<sub>1</sub> is normális. A kilégzés ezt követő részén jelentkezik az áramláskorlátozottság. Ezt 15 308 spirometria retrospektív elemzésével is igazolták<sup>12</sup>.

Normális légzésfunkcióval rendelkező, de COPD rizikóval bíró 40 év feletti dohányosok tüdőtérfogatait vizsgálták egésztest pletizmo-grafiával. A sztatikus volumenek hiperinflációját és a levegőcsapda-képződést az RV, az FRC és az IC értékekkel, valamint ezeknek a TLC-hez való arányával jellemezték. Az adatbázis-feldolgozás szerint az RV/TLC arány a páciensek 31%-ánál volt emelkedett. A teljes populációban azonban ez a számérték nagyon heterogén volt, 14–77% között változott. Emelkedett RV/TLC hányados esetén a későbbi (GOLD szerinti) COPD rizikó 55%-kal, az ösztörtalitás pedig 41%-kal volt magasabb. Ez vonatkozik a kórházi kezelésekre, az intenzív osztályos ellá-

tásokra és a légzőszervi gyógyszerfelírásokra is. A COPD funkcionálisan a kishörgők károsodásából és a tüdőrugalmasság alveoláris károsodás okozta csökkenéséből tevődik össze. Az RV/TLC arány növekedését a mérések szerint az RV emelkedése okozza, a TLC csak kissé változik. A COPD-ben megfigyelhető progresszió folyamán az FVC jobban csökken, mint a FEV<sub>1</sub>.<sup>7</sup>

A D<sub>LCO</sub> értéket vizsgálták átlagosan 45 hónapos követés során 1 570 normális spirográfiával rendelkező dohányosnál. Az egyéb befolyásoló tényezőket is figyelembe véve, csökkent D<sub>LCO</sub> érték esetén 22%-uknál, normális D<sub>LCO</sub> érték mellett 3%-uknál fejlődött ki spirográfias definíció szerinti COPD. A két csoport között nem volt jelentős különbség a HRCT szerinti emphysemában. Eszerint a diffúzió csökkenését kislégúti elváltozások okozhatták<sup>13</sup>.

A légúti hiperreaktivásra vonatkozóan végeztek egy prospektív kohorsz vizsgálatot. Metakolin dózis-hatás görbét vettek fel 42 015 személynél és átlagosan 9 éves követést végeztek. A befolyásoló tényezőkre történt korrigálás után a kezdetben hiperreaktívák között kifejlődő COPD-re független rizikótényezőnek bizonyult a hiperreaktivitás mértéke. Ezzel arányosan a rizikóhányados 1,79 és 8,91 közötti volt<sup>14</sup>.

Impulzus oszcillometriával vizsgálták a kishörgő diszfunkciót 75, normális légzésfunkciós értékekkel bíró tünetmentes dohányoson. Az 5–20 Hz közötti rezisztancia csökkenés szignifikánsan kóros volt, és pedig a dohányzás mértékével arányosan<sup>15</sup>. Egy másik vizsgálatban 80 dohányos közül 55 volt panaszos, de mindegyiküknél normális volt a spirográfia. Impulzus oszcillometriával és a ventilációs inhomogenitást jelző több légvételes nitrogén kimosással 76%-uknál volt megállapítható obstrukció<sup>16</sup>.

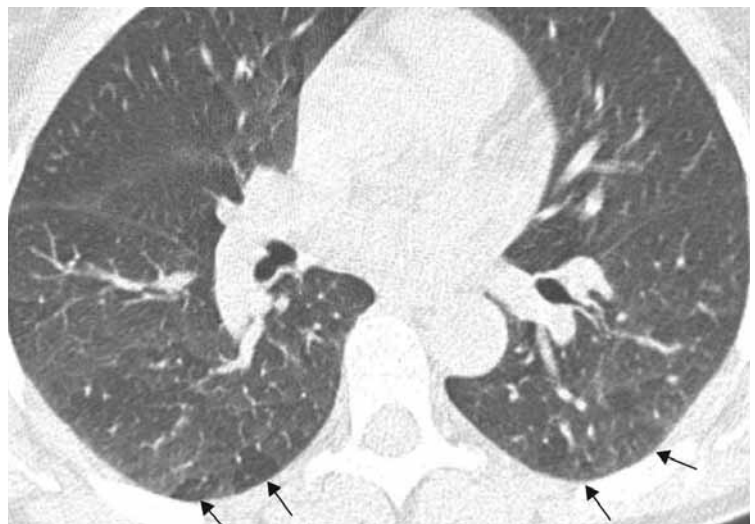
A vizsgálatok másik csoportjában nem légzésfunkciós módszereket, hanem képalkotó eljárást, CT-t alkalmaztak. 203 normális spirográfijú beteg közül 154-nél észleltek emphysemát. Náluk nagyobb arányban figyeltek meg diffúziós zavart, csökkent oxigénszaturációt, kisebb 6 perces járástávolságot, rosszabb életminőséget és több évenkénti exacerbációt<sup>17</sup>.

Funkcionális CT-vel normális spirográfijú dohányosok 63%-ánál mutattak ki regionális levegőcsapda-képződést, emphysemát és a hörgőfal-megvastagodást (2. ábra)<sup>18</sup>.

A COPD Gene Study kezdeti, keresztmetszeti beteganyagában 4 388 normális spirográfijú, GOLD 0 stádiumú egyén 42,3%-ánál CT-vel emphysemát és légúti falvastagodást mutattak ki. Ezeknek a betegeknek rosszabb volt az életminősége és kisebb volt a 6 perces járástávolsága<sup>19</sup>. Ugyanebben a vizsgálatban 5 éves követés után a dohányos, spirográfias obstrukció nélküli csoportban a funkcionális CT-vel kimutatott emphysema és a kislégúti betegség szignifikánsan összefüggött a progresszióval, és mindez független volt a FEV<sub>1</sub> progressziójától<sup>20</sup>.

## KRÓNIKUS BRONCHITIS

A krónikus légúti obstrukció az esetek többségében krónikus bronchitisszel jár együtt. Vajon a még obstrukció nélküli esetek fokozott rizikót jelentenek-e COPD-re? *Fletcher* és *Peto* a londoni postásokon végzett 8 éves megfigyelése során arra a következtetésre jutott, hogy a FEV<sub>1</sub> értékkel jellemzett obstrukció és a krónikus bronchitis független egymástól, és a hiperszekréció nem prediktív a későbbi obstrukció tekintetében. Ezt későbbi vizsgálatuk is megerősítette, melynek során 2 718 brit férfit követtek 20–25 éven keresztül, akik közül 104 beteg halt meg. A halálozás rizikója erősen korrelált a kezdeti FEV<sub>1</sub> értékkel, de független volt a krónikus bronchitistól<sup>21</sup>. Ké-



**2. ábra:** Egy 50 éves, normális légzésfunkciójú, dohányzó férfi kilégzésben készített vékonymetszetű komputertomográfias képe, amelyen a jobb és a bal alsó lebeny széli részein jól látszanak a regionális légcspadák mint alacsony denzitású, sötétebb foltos területek (nyilak mutatják). (Karimi R, et al. *Eur Respir J* 2017; 49: 1600345)<sup>18</sup>

sőbb ugyanerre a következtetésre jutottak a GOLD érában is, a GOLD 0 stádiumú egyének vizsgálatakor. Nekik a GOLD spirometriás kritériumai szerint nem volt obstrukciójuk, de COPD rizikócsoporthoz számítottak. A Copenhagen City Heart Study keretében 5 és 15 év elteltével végeztek spirometriás vizsgálatot. Ekkorra a dohányosok 13,2, illetve 20,5%-ánál alakult ki GOLD 1 vagy ennél magasabb COPD súlyosságú stádium. A légzőszervi tünetek nélküli dohányosoknál ez az arány 11,6, illetve 18,5% volt. Itt sem volt összefüggés a bronchitissel<sup>22</sup>.

Az első ennek ellentmondó adat még 1986-ból származik<sup>23</sup>. A Párizs környéki régióban 1061 férfi állapotát követték 22 éven át, és ez idő alatt közülük 369-en haltak meg. A mortalitással szignifikánsan összefüggött az életkor, a dohányzás, a FEV<sub>1</sub> és a FEV<sub>1</sub>/FVC. Ellenben ezek azonos volta esetén a nyák hiperszekréció független szignifikáns rizikótényezőnek bizonyult, 35%-kal növelte a mortalitás kockázatát.

A European Community Respiratory Health Survey II keretében 1991 és 2002 között 12 országban követték 5002, 20–44 éves egyént, akiknek kezdetben normális légzésfunkciós értékeik voltak. A krónikus köhögés/köpetürítés a későbbi COPD-re független rizikótényezőnek bizonyult, rizikóhányadosa 1,85. A panaszmentes egyénekhez képest ez közel háromszoros kockázatot jelentett<sup>24</sup>.

A Tucson Epidemiological Study of Airway Obstructive Disease elnevezésű vizsgálatba 1412 normál FEV<sub>1</sub>/FVC értékkel bíró résztvevőt vontak be, majd 20 éven át követték őket. Az 50 év alattiaknál a kialakuló COPD rizikóhányadosa krónikus bronchitis mellett 2,2 volt. Emellett összefüggést igazoltak a krónikus bronchitis és az emelkedett szérum interleukin-8 és CRP szint között is<sup>25</sup>.

Egy reprezentatív brit nemzeti kohorszt követték, melynek tagjai 1946-ban születtek. A születéstől számított 20 és 64 év közötti adatokat elemezték a dohányosok esetében. A krónikus hiperszekréció dinamikus, remittáló vagy relapszáló volt. A krónikus bronchitisek rizikóhányadosa a kialakuló légúti obstrukci-

óra 3,70 volt a krónikus bronchitis nélküli csoporthoz képest<sup>26</sup>.

Egy Dániában végzett populáció alapú, 15 éven át zajló kohorsz vizsgálatban összehasonlítottak 52 999 krónikus légzőszervi tüneteiket mutató, de normál spirometriás értékeket produkáló egyént 30 890 tünetmentessel. Figyelembe vették természetesen a dohányzást is. A tünetesek körében a kórházi kezelést igénylő exacerbációk rizikóhányadosa 1,62 volt, és a mortalitásuk is nagyobb volt<sup>27</sup>.

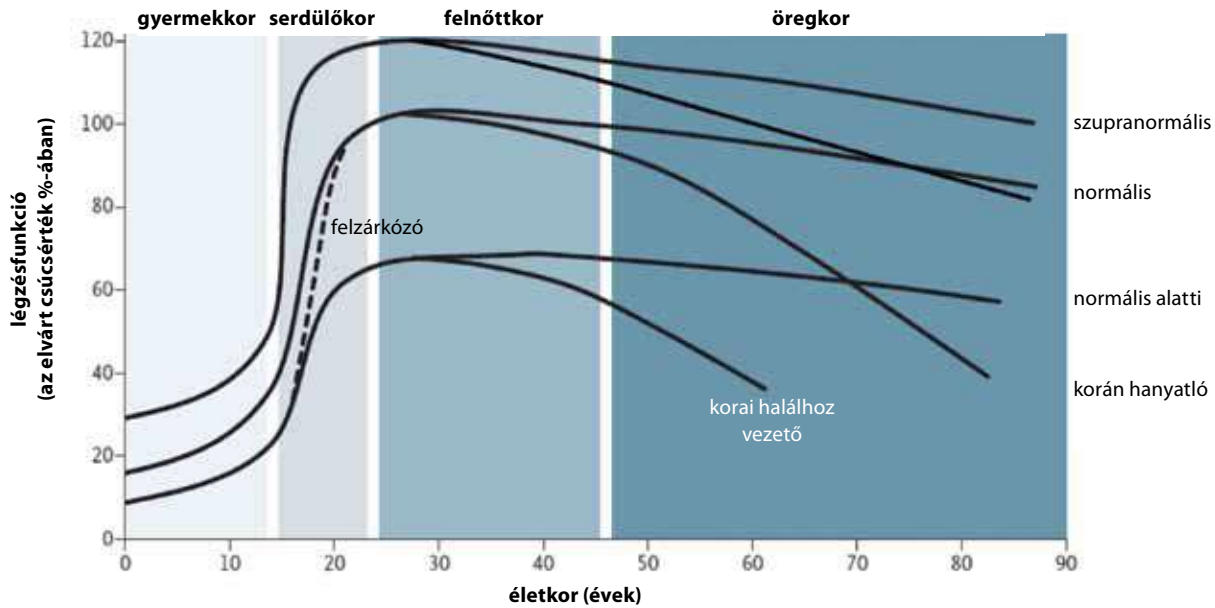
### GYORSULT FEV<sub>1</sub> CSÖKKENÉS

*Fletcher* és *Peto* klasszikus munkája szerint a soha nem dohányzókhöz és a COPD-re nem hajlamos dohányosokhoz képest a COPD-re hajlamos dohányosoknál az évi FEV<sub>1</sub> csökkenés gyorsult és ez azonosítja azokat, akiknél a későbbiekben obstrukció alakul ki<sup>28</sup>. Ez az állítás dogmává vált, holott ebben a vizsgálatban a követési idő csak 8 év volt, csak férfiak szerepeltek benne és csak egy foglalkozási ágból.

Később aztán *Burrows* kimutatta, hogy akiknél alacsonyabb a kiindulási FEV<sub>1</sub>, azoknál gyorsult a csökkenés. Ezt ő lóverseny effektusnak (horse racing effect) nevezte<sup>29</sup>. Ez azonban csak a férfi dohányosokra vonatkozott, a nőknél és a nemdohányzóknál nem észlelte.

Ekkor újra elemezték *Fletcher* és *Peto* grafikonjait. Ők nem kommentálták azokat az eseteket, ahol a nemdohányzóknál volt gyorsult a FEV<sub>1</sub> csökkenés. Továbbá, az ő adataik szerint a nyák hiperszekréció gyorsítja a romlást, de ha ezt standardizálták a dohányzásra, akkor már nem volt befolyásoló tényező. Későbbi vizsgálatok szerint viszont mégis az. Emiatt kritizálták az eredményeiket, hangsúlyozva, hogy a csökkenésben és a későbbi COPD kialakulásában más tényezők is szerepelnek. A progresszív légúti áramlás-csökkenésben nemcsak a légutak, hanem az emphysema is szerepel.

*Fletcher* és *Peto* grafikonjait újrazvizsgálták a Framingham Offspring kohorszban. Ebben 4391 páciens szerepelt, 13–80 év közötti férfiak és nők, a kohorsz követési ideje 26 év volt.



**3. ábra:** A lehetséges légzésfunkciós pályagörbék az élet során (figyeljük meg azt az új pályagörbét, amelyik a szupranormálistól indul és a normálshoz érkezik). (Lange P, et al. *Respirology* 2021; 26: 298)<sup>31</sup>

A soha nem dohányzók körében az élet során tapasztalt FEV<sub>1</sub> csökkenés üteme a nőknél valamivel lassúbb volt, de a dohányzás ezt mindkét nem esetén felgyorsította. A dohányzás abbahagyása minden életkorban kedvező volt, és annál inkább, minél előbb megtörtént. A légzőszervi tünetek alapján meg lehetett határozni, hogy kik azok az érzékeny dohányosok, akiknél a későbbiekben obstrukció alakul ki: azoknál volt gyorsabb ütemű a FEV<sub>1</sub> csökkenés, akiknél tünetek is voltak a kiinduláskor vagy felléptek a megfigyelési időszakban<sup>30</sup>.

Lange 2015-ben publikálta számításait három nagy esetszámú, hosszú megfigyelési idejű (22 év) kohorsz (Framingham Offspring kohorsz [n=1622], Copenhagen City Heart Study [n=1242] és Lovelace Smokers kohorsz [n=1553]) anyagának feldolgozása alapján. Eszerint a COPD-sek mintegy 50%-ánál felnőttkorban a FEV<sub>1</sub> pályagörbe megfelelt a Fletcher-Peto modellnek, tehát 40 éves koruk előtt az érték normális volt és csak zután gyorsult fel a csökkenés (átlag 53±21 ml/év). Azonban a páciensek másik felénél azonos dohányzási expozíció mellett sem gyorsult fel a csökkenés (27±18 ml/év), de ennek ellenére COPD alakult ki. Náluk a fiatalkori kiindulási érték eleve kisebb volt<sup>31</sup>.

#### A TÜDŐ FEJLŐDÉSI PÁLYAGÖRBÉINEK HATÁSA

Egy vizsgálatban 5 718, 1911 és 1930 között született és 825, 1920 és 1930 között született férfit követtek. Megvizsgálták az átlagos FEV<sub>1</sub> értéket 59–70 éves korukban, korrigálva azt a befolyásoló tényezőkre. Az alacsonyabb születési súly összefüggött a kisebb felnőttkori FEV<sub>1</sub> értékkel<sup>32</sup>. A Barker-teória szerint genetikai és nem-genetikai prenatális tényezők befolyásolják a tüdő működését a születéskor, majd a növekedését gyermekkorban és serdülőkorban – és ezáltal nyilván a COPD rizikót is. A korai felnőttkorban csökkent tüdőfunkciót aztán számos későbbi tényező befolyásolja, növelve a COPD veszélyét.

A European Community Respiratory Health Survey program keretében 20–45 éveseket követtek 9 éven át. Azt vizsgálták, hogy milyen korai életbeli tényezők befolyásolják a későbbi légúti obstrukciót. Eredményeik szerint az anya és az apa asztmája, a gyermekkori asztma, az anyai dohányzás és a gyermekkori infekciók bírnak ilyen hatással. Mindezek összefüggtek azzal, hogy felnőttkorban a FEV<sub>1</sub> elérte-e az átlagos szintet, de összefüggtek a FEV<sub>1</sub> csökkenés ütemével is<sup>33</sup>.

Ausztráliában a Tasmanian Longitudinal Health Study során a légzésfunkciós pályagörbét vizsgálták 7, 13, 18, 45, 50 és 53 éves korban, és hat pályagörbe típust írtak le. Az 53 éves korban COPD-sek 46%-ánál a fiatalkori FEV<sub>1</sub> elmaradt az átlagtól és a későbbiekben is gyorsult volt a csökkenése. Perzisztálóan alacsony volt a csökkenés 13%-uknál és átlag alatti 6%-uknál. Összesítve: a COPD-s betegek mintegy felénél a COPD összefüggött az átlagot el nem érő fiatalkori FEV<sub>1</sub> értékkel<sup>34</sup>.

A pre-COPD lefolyására több elméleti modell alkotható. Egészséges embereknél a tüdők fejlődése 20 éves kor táján éri el a maximumot, amit felnőttkorban egy plató követ, majd az öregedéssel megindul egy lassú FEV<sub>1</sub> csökkenés. COPD kialakulhat úgy is, hogy a tüdők fejlődése nem éri el az egészséges maximumot és utána a csökkenés üteme normális, nem gyorsult. Az is elképzelhető, hogy a FEV<sub>1</sub> eléri a maximumot, a csökkenés sem gyorsult, de a plató időtartama lerövidült. Előfordulhat, hogy normális a maximum érték és megfelelő a plató időtartama is, de utána egyenletesen gyorsul a csökkenés. Az is megtörténhet, hogy a csökkenés csak epizódikusan, exacerbációk idején gyorsul fel. Lehetséges az is, hogy a maximum érték, a plató és a kezdeti csökkenés normális és a csökkenés későbbi életkorban gyorsul fel<sup>35</sup>.

#### MEGBESZÉLÉS

COPD esetén a molekuláris és celluláris elváltozások megelőzik a strukturális károsodást, és már a korai tünetek előtt kialakulnak. Éppen ezért fontos a preklinikai stádium felismerése, mert lehetőséget kínál a progresszió megakadályozására.

Kétségtelen, hogy van számos olyan páciens, aki panaszos, a panaszai időnként fellángolnak, a CT-képen nyilvánvaló a strukturális károsodás a kislégutakban és jól látszik az emphysema, kóros a légzésmechanika, de nem mutatható ki olyan kilégzési áramláskorlátozottság, mely megfelelne a COPD jelenleg érvényes diagnosztikus kritériumának.

Erre a helyzetre javasolta 2018-ban *Celli és Agustí* a pre-COPD fogalom bevezetését. Sőt, véleményük szerint ideje lenne a COPD fogalmát is átfogalmazni taxonómiailag, mivel a COPD egy szindróma. Javaslatuk szerint „a COPD olyan klinikai szindróma, melyet különböző környezeti és genetikai tényezők interakciójának következményeként kialakuló krónikus légzőszervi panaszok, a tüdők strukturális abnormalitásai és/vagy légzésfunkciós károsodás jellemeznek”.

A 2002-ben bevezetett GOLD 0 stádiumot úgy határozták meg, hogy nincs meg a spirometriás diagnosztikus kritérium, de rizikótényezők (pl. a dohányzás) és tünetek (krónikus köhögés, köpetürítés) vannak. Az orvosi diszciplínákban ismeretes a „prebetegség” (prediabetes, prehypertonia, precarcinoma, preeclampsia, stb.) fogalma. Ezeknél a „pre” előtag nem azt jelenti, hogy valamennyi ilyen páciensnél kialakul a betegség, inkább egy magas rizikójú populációra utalnak. Ezt a prepozíciót célszerű adaptálni a COPD-re is. Nyilvánvaló, hogy ez a rizikócsoport is heterogén és a későbbiekben nem mindenki lesz COPD-s. Azt javasolják, hogy a pre-COPD diagnózisba azok tartozzanak, akiknél

- krónikus légzőszervi tünetek vannak, beleértve a krónikus köhögést és köpetürítést;
- kóros a légzésfunkció (alacsony-normális FEV<sub>1</sub>, diffúziós zavar, gyorsult FEV<sub>1</sub> csökkenés);
- radiológiai eltérések vannak (légúti abnormalitások vagy emphysema)<sup>36</sup>.

Az egyik csoport megfelel az 57 évvel ezelőtti MRC osztályozás szerinti nem obstruktív krónikus bronchitisnek, de ma már tudjuk, hogy a panaszokon kívül a CT-n látható morfológiai eltérések is jellemzik. Az 1980-as években *Scadding* javasolta, hogy egy betegséget négy fő jellemző – a klinikai leírás, a strukturális eltérések, a funkciózavar és az etiológia – szerint határozzunk meg. Kétségtelen, hogy a COPD ennek megfelel, a javasolt pre-COPD fogalom jellemzői pedig megegyeznek a COPD fogalmával, kivéve a spirometriás funkciózavart. A GOLD 0 a panaszokra koncentrálna, viszont ha kiegészítjük további jellemzőkkel, akkor azonosítani lehet azokat a betegeket, akiknél bekövetkezik a progresszió a mai COPD definícióig. Ez lehetővé tenné a célzott prevenciót<sup>37</sup>.

Szükséges, hogy a megfelelő vizsgálómódszereket alkalmazzuk, beleértve a teljes légzésfunkciót és a képalkotó vizsgálatokat. Fontosak lennének megfelelő biomarkerek is. A COPD-re vonatkozóan nagyszámú biomarkert vizsgáltak, de nem tudni, hogy ezek közül melyik hogyan alakul pre-COPD-ben. A pre-COPD felismerése

azért is lenne fontos, hogy progressziót akadályozó kezelést alkalmazhassunk, ehhez azonban új terápiák felfedezése is szükséges lenne<sup>38</sup>.

*Celli és munkatársai* 2022-ben javasolták, hogy a COPD definícióját és diagnosztikus kritériumait egyaránt változtassuk meg. A jelenlegi definíció szerint „a COPD gyakori, megelőzhető és kezelhető betegség, melyet perzisztáló légzőszervi tünetek és légáramlási korlátozottság jellemez a légutak és/vagy az alveoláris tér eltérései miatt, amit károsító részecskék és gázok expozíciója, valamint szerkezeti tényezők – beleértve a tüdők abnormális fejlődését – kölcsönhatása okoz. Jelentős komorbiditások befolyásolhatják a morbiditását és mortalitását”.

Ennek a definíciónak fogyatékosága, hogy nem azonosítja a folyamat korai fázisait, melyek még a légáramlási korlátozottság előtt kialakulnak. A korábbi felfogásban dominált a káros expozíció, a patomechanizmusban azonban egyéb tényezők – genetika, kóros tüdőfejlődés, a környezeti behatások közül a cigarettafüst, biomassza, levegőszennyeződés, infekciók, asztma és gyakran más idiopátiás tényezők – is szerepelnek. Mindezeknek az együtthatását kell figyelembe venni és ezen belül az egyes kiváltó okok súlya nagyon különböző. A javaslat szerint a pre-COPD-t köhögés, köpetürítés, emphysema, diffúziós zavar, gyors FEV<sub>1</sub> csökkenés és PRISm jellemzi. Az új definíciónak mindezt figyelembe kell vennie.

A javaslat szerint „a COPD egy heterogén tüdőállapot, melyet krónikus légzőszervi tünetek (dyspnoe, köhögés, köpetürítés) jellemeznek. Ez a légutak (bronchitis és bronchiolitis esetén) és/vagy az alveolusok (emphysema esetén) perzisztáló abnormalitásai miatt alakulnak ki, melyeknek a következménye gyakran progresszív légáramlási korlátozottság”. Tehát a kórisméhez a mai diagnosztikus kritérium nem szükséges<sup>39</sup>. *Confalioni* ehhez pluszként javasolta a tüdő regenerációs zavarát is bevenni<sup>40</sup>.

A 2023-as GOLD már lényeges változásokat tartalmaz, és módosították a COPD előbb említett definícióját is<sup>41</sup>. Eszerint „a COPD egy heterogén tüdőállapot, melyet krónikus légzőszervi

tünetek jellemeznek (dyspnoe, köhögés, köpetürítés és/vagy exacerbációk); ezek a légutak abnormalitásainak (bronchitis, bronchiolitis) és/vagy az alveolusok elváltozásának (emphysema) következményei, melyek perzisztáló, gyakran progresszív légúti obstrukciót okoznak”. Azaz elfogadták *Celli* és *Agustí* korábbi javaslatát.

A diagnosztikus kritérium azonban a régi maradt: „nem teljesen reverzibilis légáramlási limitáció, melyet spirometriával mérnek és a postbronchodilatator FEV<sub>1</sub>/FVC < 0,7”. *Celli*, *Fabbri* és *Criner* már 2022-ben javasolta, hogy meg kellene változtatni a diagnosztikus kritériumokat is<sup>40</sup>. Ezzel egyetértett 2022-ben a Lancet Commission<sup>42</sup>, majd a European Respiratory Society is<sup>43</sup>. A 2023-as GOLD COPD definíció széles körű és nincs összefüggésben a diagnosztikus kritériummal.

A GOLD átvette a pre-COPD fogalmát. Ez alatt azt értik, hogy a beteg állapota nem felel meg az előbbi diagnosztikus kritériumnak, de légzőszervi tünetei vannak, vagy strukturális tüdőelváltozások (pl. emphysema) és/vagy légzésélettani eltérések (alacsony-normális FEV<sub>1</sub>, levegőscsapdák, hiperinfláció, csökkent diffúziós kapacitás és/vagy gyors FEV<sub>1</sub> csökkenés mutathatók ki. Megjegyzik, hogy azért pre-COPD, mert kialakulhat légúti obstrukció, de nem mindenkinél. Obstrukció alatt azonban a korábbi spirográfias kritériumot értik. Különbséget tesznek továbbá a korai, az enyhe és a fiatalkori COPD között. A taxonómiában megkülönböztetnek genetikailag determinált, kóros tüdőfejlődés okozta, környezeti okok (dohányzás, biomassza vagy levegőszennyeződés) miatti és infekciók által kiváltott COPD-t, a COPD és az asztma társulását és ismeretlen okú COPD-t.

El kell különíteni a fogalmakat. Korábban cserélhető jelzőként használtuk az enyhe és a korai COPD kifejezést, holott az enyhe a súlyosság kifejezője, a korai viszont a folyamat időbeli kezdetére utal. Az enyhe COPD bármely életkorban a mérsékelt FEV<sub>1</sub>/FVC és FEV<sub>1</sub> csökkenéssel járó állapot. A korai COPD ugyanez, csak 50 éves kor előtt. Ezek azonban nem azonosak a pre-COPD-vel. Utóbbinál a jelenlegi



diagnosztikus kritériumok nem teljesülnek, de a beteg gyakorlatilag krónikus tüdőbetegnek, sőt akár krónikus obstruktív tüdőbetegnek tartható, illetve magas a rizikója annak, hogy ez az állapot kialakul. A 2023-as GOLD pre-COPD fogalma ellentmondásos. Ez abból ered, hogy a pre-COPD egy heterogén állapot, és nem minden ilyen betegből lesz COPD-s: sem a mai diagnosztikus kritériumok szerinti, sem a szélesebb értelemben vett COPD-fogalom szerint.

Véleményem szerint a megoldást *Gogali* és *Kostikas* 2023-as javaslata, a látens COPD fogalmának bevezetése jelentheti. Ez a fogalom megkülönbözteti a pre-COPD-t (melyből nem mindig lesz COPD) és a látens COPD-t, tehát azokat a betegeket, akiknek olyan tünetei vannak, amelyek (bármilyen módszerrel) kezelést igényelnek, vagy – a további progressziót megelőzendő – prevenciót kívánnak. Náluk strukturális és/vagy funkcionális eltérések vannak, minimális panaszokkal vagy akár panaszok nélkül, ideértve a kislégúti betegséget, a csökkent diffúziót, az emphysemát, a levegőcsapda-képződést és a légutak átépülését<sup>44</sup>.

A jelenlegi diagnosztikus kritériumok eléérésekor a betegek tünetesek, exacerbációik vannak és a légutaikban irreverzibilis károsodások történtek: a bronchiolus terminalisok 40%-a elpusztult, 50%-uknál emphysema alakult ki<sup>44</sup>. A látens COPD diagnózis jelentősége az, hogy lehetővé teszi az egyénre szabott prevenciót és kezelést. A jövő feladata a COPD új, a látens COPD-t is magában foglaló diagnosztikus kritériumainak megalkotása.

## ÖSSZEFOGLALÁS

A COPD definíciója és diagnosztikus kritériuma két évtizedes, ezért megérett (túlérett) a helyzet a megváltoztatásukra. A 2023-as GOLD a definíciót át is írta, de ezzel még nagyobb lett az ellentmondás a diagnosztikus kritériummal. Utóbbi mára túlhaladottá vált, ideje megváltoztatni. Erre vonatkozó elfogadható javaslat a látens COPD fogalmának megalkotása és kritériumainak bevezetése. ■

## IRODALOM

1. Wijnant SRA, De Roos E, Kavousi M, et al. Trajectory and mortality of preserved ratio impaired spirometry: the Rotterdam study. *Eur Respir J* 2020; 55(1):1901217: 1-12.
2. Higbee DH, Granell R, Smith GD, et al. Prevalence, risk factors, and clinical implications of preserved ratio impaired spirometry: a UK Biobank cohort analysis. *Lancet Respir Med* 2022; 10(2): 149-157.
3. Iyer VN, Schroeder DR, Parker KO, et al. The nonspecific pulmonary function test. Longitudinal follow-up and outcomes. *Chest* 2011; 139: 878-886.
4. Wan ES, Fortis S, Regan EA, et al. Longitudinal phenotypes and mortality in preserved ratio impaired spirometry in the COPDGene study. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 1397-1405.
5. Fortis S, Comellas A, Kim V, et al. Low FVC/TLC in preserved ratio impaired spirometry (PRISm) is associated with features of and progression to obstructive lung disease. *Sci Rep* 2020; 10:5169: 1-11.
6. Arjomandi M, Zeng S, Barjaktarevic I, et al. Radiographic lung volumes predict progression to COPD in smokers with preserved spirometry in SPIROMICS. *Eur Respir J* 2019; 54:1802214: 1-14.
7. Zeng S, Tham A, Bos B, et al. Lung volume indices predict morbidity in smokers with preserved spirometry. *Thorax* 2019; 74: 114-124.
8. Fortis S, Comellas AP, Bhatt SP, et al. Ratio of FEV<sub>1</sub>/slow vital capacity of < 0.7 is associated with clinical, functional, and radiologic features of obstructive lung disease in smokers with preserved lung function. *Chest* 2021; 160: 94-103.
9. Kwon DS, Choi YJ, Kim TH, et al. FEF<sub>25-75%</sub> values in patients with normal lung function can predict the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern J Chron Obstr Pulm Dis* 2020; 15: 2913-2921.
10. Stănescu DC, Veriter C. A normal FEV<sub>1</sub>/VC ratio does not exclude airway obstruction. *Respiration* 2004; 71: 348-352.
11. Johns DP, Walters JAE, Walters EH. Diagnosis and early detection of COPD using spirometry. *J Thorac Dis* 2014; 6: 1557-1569.
12. Ioachimescu OC, Stoller JK. An alternative spirometric measurement. Area under the expiratory flow-volume curve. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17(5): 582-588.
13. Harvey BG, Strulovici-Barel Y, Kaner RJ, et al. Risk of COPD with obstruction in active smokers with normal spirometry and reduced diffusion capacity. *Eur Respir Dis* 2015; 46: 1535-1537.
14. Marcon A, Locatelli F, Keidel D, et al. Airway responsiveness to metacholine and incidence of COPD: an international prospective cohort study. *Thorax* 2018; 73: 825-832.
15. Pisi R, Aiello M, Frizzelli A, et al. Detection of small airway dysfunction in asymptomatic smokers with preserved spirometry: The value of the impulse oscillometry system. *Internat J Chron Obstr Pulm Dis* 2021; 16: 2585-2590.
16. Jetmalani K, Thamrin C, Farah CS, et al. Peripheral airway dysfunction and relationship with symptoms in smokers with preserved spirometry. *Respirology* 2018; 23(5): 512-518.
17. Alcaide AB, Sanchez-Salcedo P, Bastarrica G, et al. Clinical features of smokers with radiological emphysema but without airway limitation. *Chest* 2017; 151: 358-365.
18. Karimi R, Tornling G, Forsslund H, et al. Differences in regional air trapping in current smokers with normal spirometry. *Eur Respir J* 2017; 49(1): 1600345.
19. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, et al. Clinical and radiological disease in smokers with normal spirometry. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1539-1549.
20. Pompe E, Moore CM, Hoesein FAA, et al. Progression of emphysema and small airways disease in cigarette smokers. *J COPD Foundation* 2021; 8: 198-212.
21. Peto R, Speizer FE, Cochrane AL, et al. The relevance in adults of air-flow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 491-500.

22. Vestbo J, Lange P. Can GOLD stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(3): 329-332.
23. Annesi I, Kaufmann F. Is respiratory mucus hypersecretion really an innocent disorder? *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 688-693.
24. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 32-39.
25. Guerra S, Sherill DL, Venker C, et al. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009; 64: 894-900.
26. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, et al. The presence of chronic mucus hypersecretion across adult life in relation to chronic obstructive pulmonary disease development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 662-672.
27. Çolak Y, Nordestgaard BG, Vestbo J, et al. Prognostic significance of chronic respiratory symptoms in individuals with normal spirometry. *Eur Respir J* 2019; 54:1900734: 1-12.
28. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 3: 1645-1648.
29. Burrows B, Knudson RJ, Camilli AE, et al. The „horse-racing effect“ and predicting decline in forced expiratory volume in one second from screening spirometry. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 788-793.
30. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agustí A, et al. The natural history of chronic airflow obstruction revisited. An analysis of the Framingham Offspring Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 3-10.
31. Lange P, Celli B, Agustí A, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM* 2015; 373: 111-122.
32. Barker DJP, Godfrey KM, Osmond C, et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303: 671-675.
33. Svanes C, Sunyer J, Plana E, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010; 65: 14-20.
34. Bui DS, Lodge CJ, Burgess JA, et al. Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD-risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med* 2018; 6(7): 535-544.
35. Rennard SI, Agustí A, Vestbo J. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease: Beyond Fletcher and Peto. *BRN Rev* 2015; 1: 116-130.
36. Celli BR, Agustí A. COPD: time to improve its taxonomy? *ERJ Open Res* 2018; 4: 00132-2017: 1-8.
37. Han MK, Agustí A, Celli BR, et al. From GOLD 0 to pre-COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203: 414-423.
38. Yip KP, Stockley RA, Sapey E. Catching „early“ COPD – The diagnostic conundrum. *Internat J Chron Obstr Pulm Dis* 2021; 16: 957-968.
39. Celli B, Fabbri L, Criner G, et al. Definition and nomenclature of chronic obstructive pulmonary disease. Time for its revision. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206: 1317-1325.
40. Confalonieri M, Braga L, Salton F. Chronic obstructive pulmonary disease definition: Is it time to incorporate the concept of failure of lung regeneration? *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 207: 366-367.
41. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023
42. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, et al: Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet* 2022; 400: 921-972.
43. Ananth S, Hurst JR. ERJ advances: state of the art in definitions and diagnosis of COPD. *Eur Respir J* 2023; 61:2202318: 1-7.
44. Gogali A, Kostikas K. Latent COPD: a proposed new term in the disease nomenclature. *Eur Respir J* 2023; 61:2300535: 1-3.