

A kislégutak szerepe asztmában

NEM ELHALLGATHATÓ

Dr. Rónai Zoltán

MyClinic Magánklinika, Pécs

Ez a referátum *Monica Kraft* professzor (Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York) előadása alapján készült, ami 2024. május 19-én hangzott el San Diegóban, az American Thoracic Society 2024. évi kongresszusán¹.

A tüdő egy összetett szerv, melyben a légutak 23× ágazódnak el. Éppen ezért fontos, hogy amikor a légutakról és az asztmáról beszélünk, akkor ne csak a nagyobb légutakra, az első 4-5 generációra gondoljunk, hanem a légutak mind a 23 generációjára. A korábbi adatok alátámasztják, hogy az asztma egy olyan obstruktív légúti betegség, amelyben a gyulladás és a remodelling a teljes hörgőfát érinti². A nagyobb légutak mellett a kislégutak (ezek a 2 mm-nél kisebb átmérőjű légutak) kiemelt szereppel bírnak a légúti obstrukció létrejöttében^{2,3}. Egyre több evidencia szól amellett, hogy kislégúti diszfunkció (Small Airways Dysfunction, a továbbiakban rövidítve: SAD) az asztma kialakulására utaló korai jel³.

Miért fontos mindez számunkra? A SAD háttérrel van az asztma klinikai megjelenésére. Az asztma minden súlyossági foka esetén kimutatható, de több vizsgálati adat is utal arra, hogy kiterjedése az asztma súlyosságával növekszik⁴. A SAD megjelenése társulhat az allergén expozícióhoz, a dohányzáshoz, az elhízáshoz és az öregedéshez egyaránt^{2,5}. SAD esetén

súlyosabbak a tünetek², nagyobb bronchiális hiperreaktivitás mutatható ki, fizikai terhelésre tünetek lépnek fel (különösen gyermekkorban, de felnőtteknél is), gyakoribbak az exacerbációk és romlik az asztmakontroll².

Mindezt szövettani vizsgálatokkal is megerősítették. *Qutayba Hamid* a már klasszikusnak számító közleményében leírta⁶, hogy endobronchiális és transzbronchiális biopsziás mintákban még a legenyhébb asztmában is kimutatható a gyulladás, ami a legdisztálisabb, legkisebb légutakban is megjelenik. Hasonló elváltozást írtak le súlyos asztmában is, kiterjedt gyulladást, beszűkült légutakat és a nyálka felszaporodását a lumenben⁷. Fatális asztma esetén pedig mindez sokkal erőteljesebben mutatkozik: még több a simaizom, még több a gyulladással infiltráció, ami a hörgőrendszer nagyon távoli részébe is kiér; még nem úgy, mint egy alveolusokat is érintő intersticiális tüdőbetegség, de már nagyon közel kerül ahhoz⁸.

A kislégutakat mégis gyakran „néma zónának” nevezik a korai stádium alig észlelhető tünetei, illetve a standard teszttel nehezen kimutatható funkcionális eltérések miatt^{4,9}.

1. táblázat: Az ATLANTIS vizsgálat során használt vizsgálómódszerek és paraméterek (Postma és mtsai. nyomán)⁴

Módszer	Kislégutak	Nagyobb légutak
spirometria	FEF ₅₀ , FEF ₂₅₋₇₅ , FVC, FVC/SVC	FEV ₁ , FEV ₁ /FVC
légúti hiperreaktivitás*	PC ₂₀ /PD ₂₀ mellett mért FVC csökkenés	
impulzus oszcillometria	R5–R20, X5 vagy AX	R20
MBNW-teszt	S _{acin} , S _{cond}	
testpletizmográfia	RV, RV/TLC, FRC	
kilélegzett nitrogén-oxid		bronchiális nitrogén-oxid
bronchoszkópia*	transzbronchiális biopszia	endobronchiális biopszia
köpetindukció*		sejtek, biomarkerek
HRCT*	légcsapdák, a légutak falvastagsága	a légutak falvastagsága

Rövidítések: AX: area of reactance; FEF₂₅₋₇₅: az FVC 25-75%-ánál mért erőltetett kilégzési áramlás; FEF₅₀: az FVC 50%-ánál mért erőltetett kilégzési áramlás; FEV₁: erőltetett kilégzési másodperctérfogat; FRC: funkcionális reziduális kapacitás; FVC: erőltetett vitálkapacitás; HRCT: magas felbontású komputer-tomográfia; MBNW: többszörös kilégzéses nitrogén kimosási teszt; PC₂₀/PD₂₀: provokatív koncentráció/provokatív dózis, ami a FEV₁ 20%-os esését okozza metakolin provokáció során; R5: 5 Hz mellett mért légúti ellenállás; R5–R20: perifériás légúti ellenállás; R20: 20 Hz mellett mért légúti ellenállás; RV: reziduális térfogat; S_{acin}: az acinusok ventilációs heterogenitása; S_{cond}: a konduktív légutak ventilációs heterogenitása; SAD: kislégúti diszfunkció; SVC: lassú vitálkapacitás; TLC: teljes tüdőkapacitás; X5: 5 Hz mellett mért reactance; *csak az első vizit alkalmával

Hogyan vizsgálható a kislégutak működése? Az elmúlt néhány évben egyre nagyobb érdeklődéssel fordultak a kutatók a tüdő ezen régiója felé. Metodikát kerestek a változások monitorozására és a kóros eltérések diagnosztizálására⁹, amihez végül a légzésélettani kísérletes módszerek és a képalkotó eljárások kombinációja jelentette a megoldást⁴. Mindezek aztán az ATLANTIS (**A**ssessment of small **A**irways involveme**N**T In a**S**tHma) tanulmány eredményein keresztül hozták meg a rég várt áttörést⁴. Az ATLANTIS vizsgálat előtt több kisebb study zajlott, amelyekben a súlyos asztma patológiáját, az asztma éjszakai súlyosbodását vizsgálták, leírták az eozinofil sejtek jelenlétét a disztális és a proximális légutakban egyaránt, de nem volt igazán világos, hogyan lehet ezeket a megfigyeléseket a klinikumban történetekkel összefüggésbe hozni¹⁴⁻¹⁶.

Az ATLANTIS a kislégúti diszfunkció kapcsán végzett legnagyobb multicentrikus, longitudinális vizsgálat, melynek célja a kislégúti betegségekkel kapcsolatos élettani, radiológiai és klinikai paraméterek kombinációjának elemzése, és annak meghatározása, hogy a kislégúti

változások milyen összefüggésben állnak az asztma klinikai kimenetelével: az asztmakontrollal, az exacerbációkkal és az életminőséggel. A multinacionális, egy éven át tartó, prospektív, nem intervenció vizsgálat során azt figyelték, hogyan függenek össze a klinikai tünetek a kislégúti rendellenességekkel. A résztvevők között az asztmás betegek a kórkép minden súlyossági fokozatából szerepeltek. A betegek guideline szerinti standard kezelést kaptak kiváló kezelési szakértelemmel bíró asztma centrumokban (Európában, Ázsiában és Amerikában).

A kérdés az volt, hogy a légzésélettani és radiológiai módszerek mely kombinációit használhatják a klinikumban, és ezek hogyan kapcsolódnak a lényeges klinikai eredményekhez. Vajon ki lehet-e fejleszteni egy olyan kislégúti vizsgálóeszközt, amelyet a mindennapi orvosi gyakorlatban is használhatunk?

A választott vizsgálómódszereket az 1. táblázat mutatja. A kislégutakat és a nagyobb légutakat egyaránt vizsgálták. A spirometria volt az alappillér. A FEV₁ abból a szempontból érdekes, hogy a hörgők keresztmetszeti területének nagy részét jellemzi: nemcsak a

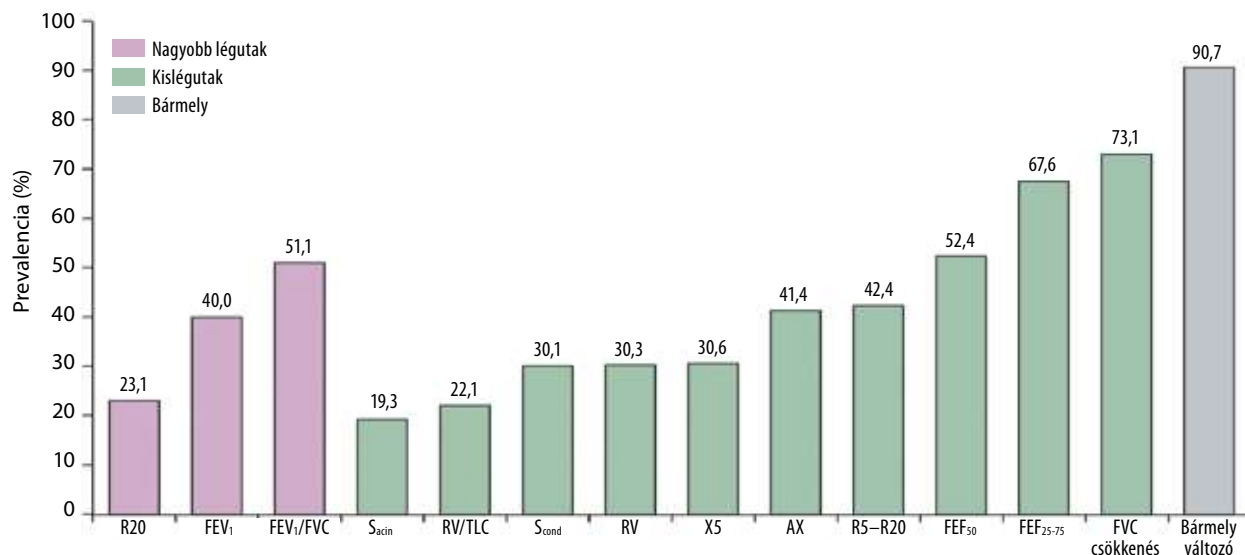
nagy légutakra vonatkozó mérés, bár a nagy légutak funkciója nagyobb hangsúllyal szerepel a FEV₁-ben, hanem bizonyos mértékig a kislégutak működését is jellemzi. A légúti hiperreaktivitás meghatározásakor a metakolin provokáció alatt mérhető FVC esést nézték, ami a perifériás légszabdák, így a SAD jelenlétére utal.

Érdekes választás volt az impulzus oszcillometria, melyet bár a klinikai gyakorlatban nem sokan használnak, nagy előnyökkel rendelkezik, különösen a gyermekgyógyászati praxisokban. A vizsgálati módszerhez kevésbé szükséges a beteg kooperációja, illetve nem függ a beteg erőfeszítésétől, szemben a spirometriával. A vizsgált paraméterek: R5 mínusz R20 (a kis és közepes légutak ellenállása), X5 (a centrálisabban elhelyezkedő, vezető légutak tágulékonyasága), AX (amely a tüdő elaszticitására utal) és R20 (a nagylégutak ellenállása).

Használták még a többszörös kilégzéssel nitrogénkimosást (MBNW-teszt), amit *Sylvia Verbanck és munkatársai* dolgoztak ki Belgiumban a légutak konduktív és acináris részének vizsgálatára, továbbá testpletizmo-gráfiát a tüdőterefogatok mérésére. A betegek egy kisebb csoportjánál bronchoszkópiát végeztek endobronchiális és transzbronchiális biopsziával, illetve indukált köpet vizsgálatot, valamint HRCT-t, hogy meghatározzák a légúti falvastagságot és a légszabdákat.

Az ATLANTIS vizsgálatba minden GINA szerinti súlyossági lépcsőből válogattak be asztmás betegeket (n=773), illetve 99 egészséges ember volt a kontrollcsoportban. Az asztmások 84%-a használt inhalációs szteroidot (ICS), ezen belül 59% használt ICS + hosszú hatású béta-agonista (LABA) kombinációt, 25% pedig csak ICS-t. A betegek 58%-a volt nő, 88%-uk a kaukázusi rasszhoz tartozott, 80%-uknak volt atópiás háttere, 4%-uk a vizsgálat idején is dohányzott, 20%-uk leszokott dohányos volt. Mindössze a betegek 13%-ának volt 15 alatti ACT pontszáma, tehát viszonylag jól kontrollált kohorsz vett részt a vizsgálatban, csak 15%-uknak volt exacerbációja az elmúlt évben, illetve 39%-uknak volt gyermekkori asztmája⁴.

A SAD prevalenciája függ az alkalmazott vizsgálati módszertől (1. ábra). A legalacsonyabb prevalenciát a S_{acin} méréssel találták (19%), a legmagasabbat pedig az FVC kiindulási értékhez viszonyított csökkenése alapján (73%). Az 1. ábrán látható az összes vizsgálati eljárás a vízszintes tengely mentén, a függőleges tengelyen pedig az alkalmazással megállapított SAD prevalencia (%). A lila oszlopok mutatják a nagyobb légutak értékeit, a zöld oszlopok a kislégutakéit, a szürke oszlop pedig az összesített értéket. Ez a szürke oszlop nagyon szemléletesen mutatja, hogy valamilyen



1. ábra: A kislégúti diszfunkció prevalenciája különböző változókkal meghatározva a teljes asztma kohorszban (*Postma és mtsai*. nyomán)⁴ – Rövidítések: AX: area of reactance; FVC csökkenés: az FVC %-os csökkenés a kiindulási értékhez képest PC20 vagy PD20 esetén; FEF₂₅₋₇₅: erőltetett kilégzési áramlás az FVC 25–75%-ánál; FEF₅₀: erőltetett kilégzési áramlás az FVC 25–75%-ánál; FRC: funkcionális reziduális kapacitás; FVC: erőltetett vitálkapacitás; PC20: provokatív koncentráció, ami 20%-os FEV₁ esést okoz a metakolin provokáció során; PD20: provokatív dózis, ami 20%-os FEV₁ esést okoz a metakolin provokáció során; R5: 5 Hz mellett mért légúti ellenállás; R20: 20 Hz mellett mért légúti ellenállás. RV: reziduális térfogat; Sacin*VT: ventilációs heterogenitás a tüdő acináris zónájában; Scond*VT: ventilációs heterogenitás a tüdő konduktív zónájában; TLC: teljes tüdőkapacitás; X5: 5 Hz mellett mért reactance

módszerrel a résztvevők 91%-ánál igazolni lehetett a kislégúti diszfunkciót.

Ez meglepően magas arány, aminek alapvetően örülni kell, de továbbra is megválaszolatlan a kérdés, hogy melyik módszer a legjobb a mindennapi gyakorlatban a SAD kimutatására, hiszen nem szeretnénk a felsorolt vizsgálatok mindegyikét elvégezni a betegek-nél. Hogyan találhatjuk meg a legjobbat?

Kraft és munkatársai végezték az ATLANTIS kohorsz egyéves utánkövetését¹⁰, melynek során azt figyelték, mely kislégúti paraméterek vannak leginkább összefüggésben az asztmakontrollal, az exacerbációkkal és az életminőséggel. A longitudinális vizsgálatban a 773 enyhe, közepesen súlyos és súlyos asztmában szenvedő beteget egy éven át követték. A vizsgálat hatodik hónapjában légzésélettani tesztek történtek: spirometria, impulzus oszcillometria, nitrogénkimosás, FVC csökkenés mérés, valamint CT vizsgálatot is végeztek a denzitometriás értékek és a SAD mellett észlelhető légútméret meghatározására. Egyváltozós és többváltozós statisztikai módszerekkel elemezték, milyen összefüggés van a mérési eredmények, valamint az asztmakontroll, az exacerbációk és az életminőség között¹⁰.

Kezdjük az egyváltozós vizsgálatok eredményeivel. Milyen változások utalnak az exacerbációk gyakoribbá válására? Pozitív korrelációt mutatnak az exacerbációkkal az impulzus oszcillometriával mért paraméterek (R5–R20 és AX), a nitrogén kimosás (S_{cond}) és az RV/TLC érték¹⁰. Negatívan korrelált az exacerbációkkal az X5 (ez is egy impulzus oszcillometriával mért paraméter), a FEV₁, a FEF₅₀ és a FEF₂₅₋₇₅. Az ACT és ACQ-6 kérdőívvel meghatározott asztmakontrollal korrelált a FEV₁, az R5–R20, az AX és az X5¹. A FEV₁ szignifikánsan korrelált az életminőséggel. Érdekes módon a CT paraméterek nem korreláltak sem az exacerbációkkal, sem az életminőséggel, sem az asztmakontrollal.

Hogyan lehet innen továbblépni? Mivel a FEV₁ mellett az impulzus oszcillometriával nyert paraméterek is következetesen és jól korreláltak az exacerbációkkal és az asztmakontrollal, *Kraft és munkatársai* létrehoztak egy másodlagos mutatószámot, ami az R5–R20, az AX és az X5 értékeket egyesítette egyetlen paraméterben¹⁰. Ezt követően ezt a mutatószámot hozzáadták az exacerbációk egyéb előrejelzőinek modelljéhez, ami már tartalmazta a FEV₁ értéket, a vér eozinofil sejtszámát, a GINA súlyossági pontszámot és a korábbi exa-

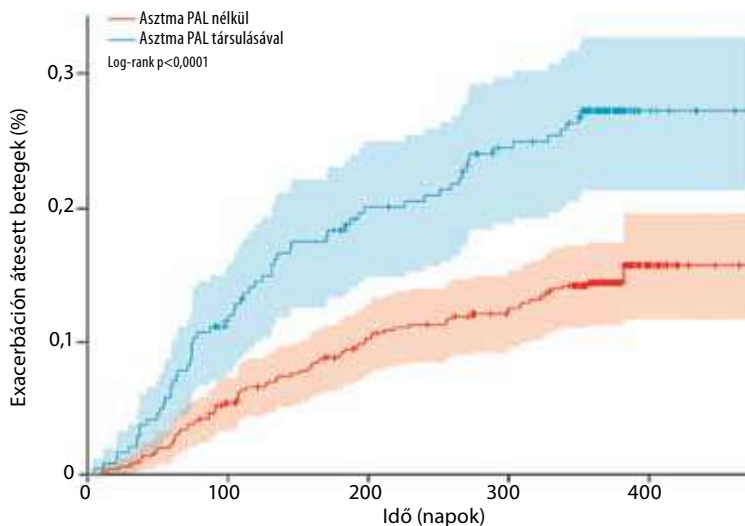
cerbációk számát. Ezek azok a paraméterek, melyekről tudjuk, hogy az asztma exacerbációk kialakulási kockázatát növelik. Aztán amikor az új mutatószámot hozzáadták a modellhez, akkor a FEV₁ értéknek az exacerbációk előrejelzésében betöltött hatása statisztikailag jelentéktelenné vált, miközben az új mutatószám mint az exacerbációk független prediktora ábrázolódott¹⁰. Kijelenthető tehát, hogy kislégúti mérések (különösen impulzus oszcillometriával nyert paraméterek) segíthetnek annak megítélésében, hogy a betegnél fennáll-e az exacerbációk veszélye.

Az ATLANTIS vizsgálat adatainak post-hoc elemzésével *Martin De Berge és munkatársai* a hollandiai Groeningenből kimutatták, hogy a SAD kapcsolatban van a tartós légáramlás-korlátozottsággal (Persistent Airflow Limitation, a továbbiakban rövidítve: PAL)¹¹. Definíciójuk szerint PAL esetén a hörgőtágító utáni FEV₁/FVC kisebb, mint a normál tartomány alsó határa. Megvizsgálták ezt a bizonyos PAL csoportot az ATLANTIS-vizsgálaton belül, mert ezeknél a betegek-nél számos olyan paraméter volt emelkedett, ami SAD-ra jellemző (R5–R20, FEF₂₅₋₇₅, FEF₅₀, RV/TLC)¹¹. PAL mellett az asztmás betegek-nél következetesen alacsonyabb volt a FEV₁, mint azoknál az asztmásoknál, akiknél nem volt PAL¹¹, ami nem volt meglepő.

Tehát az egyváltozós analízis során a SAD paraméterek nagyobb diszfunkciót jeleztek azoknál a betegek-nél, akiknél PAL volt, mint azoknál, akiknél nem volt PAL¹¹. PAL esetén az asztmás betegek-nél több volt az exacerbáció (a 2. ábra kék vonala), szemben azokkal, akiknél nem volt PAL (a 2. ábra piros vonala)¹¹. Fontos kiemelni, hogy a PAL enyhe asztmás fenotípus esetén is növelte az exacerbációk kockázatát¹¹ (3. ábra). PAL esetén a ventilációs paraméterek nagyobb ingadozást mutattak¹¹.

Az ATLANTIS tanulmányból megtudtuk, hogy SAD az asztmás populáció körülbelül 91%-ánál fordul elő, megtalálható a betegség minden súlyossági fokában, de különösen súlyos asztma esetén⁴. A kislégúti funkciók vizsgálómódszerei – az impulzus oszcillometria, a testpletizmográfia és a spirometria – felhasználhatók a gyakorlatban a SAD felmérésére⁴.

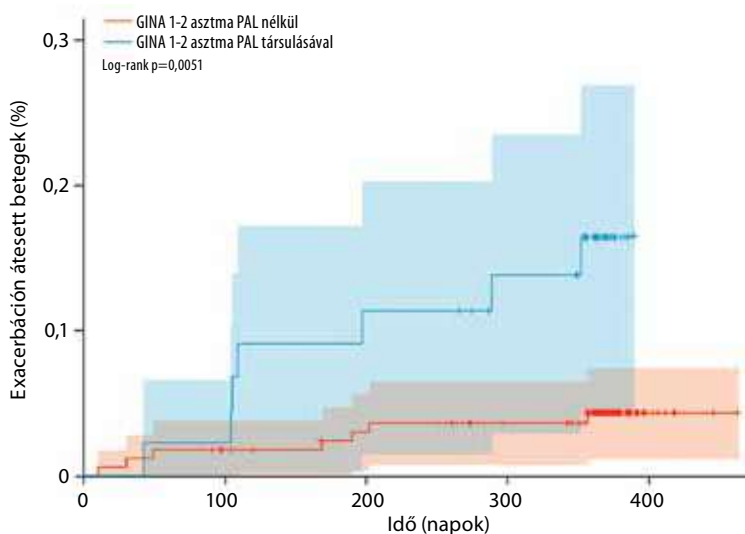
A vizsgálat elsőként bizonyította, hogy az impulzus oszcillometriával meghatározott paraméterek (R5–R20, AX és X5) információt szolgáltatnak az exacerbáció kockázatáról, ami minden orvos számára fontos. Ennek



2. ábra: Asztma exacerbációk az egyéves követési idő alatt az összes asztmás betegnél, PAL szerinti csoportokban (PAL: Persistent Airflow Limitation, tartós légáramlás-korlátozottság) (Kole és mtsai. nyomán)¹¹

alapján lehet kiválasztani azokat a betegeket, akiknél fokozott figyelmet kell fordítani arra, hogy a megfelelően indikált készítményeket kellő adherenciával használják-e, és oda kell figyelni a kontrollvizsgálatokon való megjelenésükre is¹⁰.

Milyen irányokba léphetünk tovább az ATLANTIS vizsgálat eredményeinek felhasználásával? Jelenleg validálnak egy kérdőívet, amellyel klinikai környezetben – önállóan vagy légzésélettani vizsgálatokkal kiegészítve – lehet azonosítani azokat az asztmás betegeket, akiknél nagyon valószínű a SAD társulása az asztmához. Ha ezt az egyszerű kérdőívet kombináljuk néhány további adattal (életkor, testtömeg-index, FEV₁ és az



3. ábra: Asztma exacerbációk az egyéves követési idő alatt a GINA 1-2 kezelési lépcsőn, PAL szerinti csoportokban (GINA: Global Initiative for Asthma; PAL: Persistent Airflow Limitation, tartós légáramlás-korlátozottság) (Kole és mtsai. nyomán)¹¹

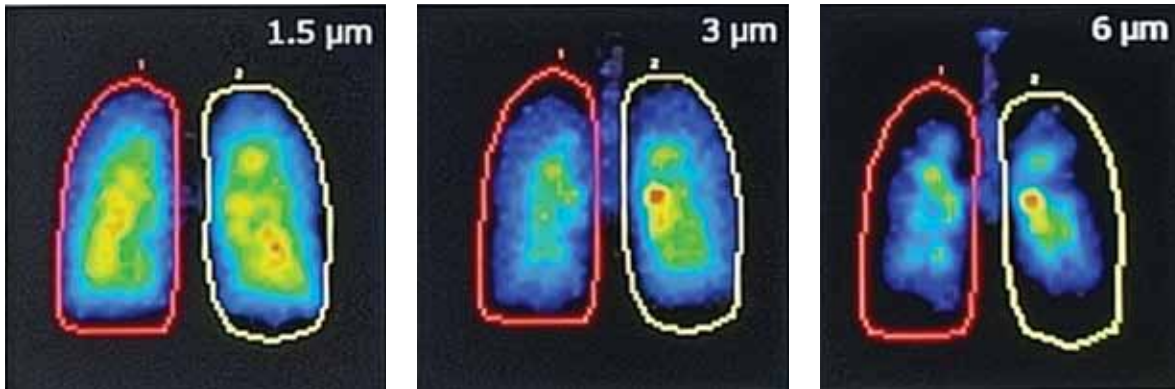
impulzus oszcillometriával nyert paraméterek), akkor még nagyobb a SAD-ra vonatkozó predikciós ereje¹¹. A kérdőív validálása folyamatban van, és nagyon hasznos lenne, ha minél előbb klinikai használatba kerülhetne.

Fontos lenne egyértelműen meghatározni az impulzus oszcillometria diagnosztikus hasznosságát a klinikai gyakorlatban és azt összehasonlítani a spirometriáéval. Ki kellene választani egy betegcsoportot, akiknél megnéznék az oszcillometriás paramétereket, azonosítanák azokat a betegeket, akiknél SAD van, majd követnék az állapotuk alakulását az asztmakontroll, az exacerbációk és az életminőség tekintetében, összehasonlítva azokéval, akiknél nincsen SAD. Ezzel lehetne tesztelni az impulzus oszcillometria hasznosságát.

Fontos lenne optimalizálni a Kraft és munkatársai által létrehozott új mutatószám használatát a SAD irányába célzott kezelési algoritmus részeként, és értékelni az így indikált kezelések eredményességét.

Ismert, hogy COPD esetén is előfordul SAD¹⁷⁻¹⁸. A kutatók közül sokan gondolják úgy, hogy a COPD a perifériás légutakban kezdődik és onnan halad a centrális légutak felé. Mindez logikus és egyfajta kiterjesztése lehetne az ATLANTIS vizsgálatnak: ugyanazokkal a módszerekkel lehetne vizsgálni a kislégúti diszfunkciót COPD-ben, amint ahogyan azt asztmában tették.

A kezelés során a kislégutak eléréséhez különös odafigyeléssel kell megválasztani az inhalációs eszközt. Előfordulhat, hogy a beteg által használt eszköz nem optimális formában adja le a gyógyszert. A kislégutakba való bejuttatáshoz az inhalációs eszköznek nagy arányban kell extrafinom részecskeméretű aeroszolt leadnia^{12,13}. Amennyiben a beteg az aktuális kezelés mellett nem kontrollált vagy akár exacerbáción is átesett, akkor a megfelelő terápia megválasztásakor érdemes lehet figyelembe venni az inhalációs készítmény részecskeméretét is. Usmani és munkatársai kimutatták, hogy asztmás betegeknél az 1,5 mikron átlagos részecskeméretű aeroszol sokkal job-



4. ábra: Tüdődepozíció a részecskeméret függvényében asztma esetén (Usmani és mtsai. nyomán)¹³

ban eljut a perifériás tüdőterületekre, mint a 3 mikron vagy a 6 mikron átmérőjű (4. ábra)¹³.

Összefoglalásképpen fontos hangsúlyozni a következőket. A kislégutak különleges szerepet játszanak az asztma patofiziológiájában². A kislégúti diszfunkció az asztmás populáció 91%-ában jelen van, minden asztma súlyossági lépcsőben, de különösen súlyosabb asztma esetén⁴. A kislégúti diszfunkció előrejelzi az exacerbációkat, a tünetek és az életminőség alakulását^{4,10}. Előfordulhat, hogy az asztmás beteg inhalációs eszköze nem megfelelő a kislégutakba való gyógyszerbejuttatáshoz¹². ■

IRODALOM

1. Kraft M. Silent no more – Uncovering the role of small airways in asthma. ATS 2024 International Conference, San Diego, 2024. május 19.
2. Cottini M, Lombardi C, Passalacqua G, et al. Small airways: the “silent zone” of 2021 GINA report? *Front Med* 2022; 9:884679. doi: 10.3389/fmed.2022.884679
3. Kocks J, van der Molen T, Voorham J, et al. Development of a tool to detect small airways dysfunction in asthma clinical practice. *Eur Respir J* 2023; 61: 2200558
4. Postma DS, Brightling C, Baldi S, et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2019; 7(5): 402-416.
5. Cottini M, Lombardi C, Micheletto C. Small airway dysfunction and bronchial asthma control: the state of the art. *Asthma Res Pract* 2015; 1: 13.
6. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100(1): 44-51.

7. Balzar S, Chu HW, Strand M, Wenzel S. Relationship of small airway chymase-positive mast cells and lung function in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(5): 431-439.
8. Mauad T, Bel EH, Sterk PJ. Asthma therapy and airway remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 997-1009.
9. McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. *Eur Clin Respir J* 2014; 1. doi: 10.3402/ecrj.v1.25898.
10. Kraft M, Richardson M, Hallmark B, et al. The role of small airway dysfunction in asthma control and exacerbations: a longitudinal, observational analysis using data from the ATLANTIS study. *Lancet Respir Med* 2022; 10(7): 661-668.
11. Kole TM, Berghe EV, Monica Kraft M, et al. Predictors and associations of the persistent airflow limitation phenotype in asthma: a post-hoc analysis of the ATLANTIS study. *Lancet Respir Med* 2023; 11(1): 55-64.
12. Usmani OS, Barnes PJ. Assessing and treating small airways disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med* 2012; 44(2): 146-156.
13. Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(12): 1497-1504.
14. McFadden ER Jr, Kiker R, Holmes B, et al. Small airway disease. An assessment of the tests of peripheral airway function. *Am J Med* 1974; 57: 171-182.
15. Kraft M, Pak J, Martin RJ, et al. Distal lung dysfunction at night in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1551-1556.
16. Van der Wiel E, ten Hacken NH, Postma DS, et al. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 646-657.
17. Higham A, Quinn AM, Cançado JED, et al. The pathology of small airways disease in COPD: historical aspects and future directions. *Respir Res* 2019; 20: 49.
18. Singh D, Long G, Cançado JED, et al. Small airway disease in chronic obstructive pulmonary disease: insights and implications for the clinician. *Curr Opin Pulm Med* 2020; 26(2): 162-168.

A közlemény megjelenését a Chiesi Hungary Kft. támogatta.