A nyákdugók patobiológiája és kezelése asztmában és COPD-ben: jelenlegi ismeretek

Fahy JV.
The pathobiology and treatment of mucus plugs in asthma and COPD: state of the art
Eur Respir J 2026; 67: 2502358.

Régóta ismert, hogy súlyos asztmában a nyákdugók elzárják a légutakat, és halálos kimenetelhez vezethetnek. COPD-ben, bár különösen súlyos betegek tüdőreszekátumában találtak nyákdugókat, ilyen jelenséget nem közöltek. Mindkét kórképben egyértelmű, hogy a nyákdugók légúti obstrukciót okoznak, ami az utóbbi időben a CT-felvételek kvantitatív elemzésének köszönhetően az érdeklődés középpontjába került.

A Súlyos Asztma Kutatási Program (SARP-3) CT-felvételein a nyákdugók tubuláris, ovális vagy kerekded árnyékként voltak láthatók, megjelenésüket általában nem kísérte bronchiektázia vagy atelektázia. Az atelektázia hiánya azt sugallja, hogy a kollaterális ventiláció a szomszédos Kohn-pórusokon, az interbronchioláris Martin-csatornákon vagy a bronchioalveoláris Lambert-csatornákon át valósul meg. Bár a nyákdugók atelektáziát nem okoznak, a hiperpolarizált xenon-129 MR-képalkotás alapján ventilációs defektust váltanak ki. A teljes MPSS (mucus plug segment score = nyákdugó-szegmentumpontszám) segítségével asztmában és COPD-ben meghatározható a nyákdugók előfordulása, elhelyezkedése és perzisztenciája. Minden olyan szegmentum, amelyben nyákdugó látható, 1 pontot kap (van = 1, nincs = 0), a pontok összegzésével legfeljebb 20 pont érhető el. A pontszám összefüggésbe hozható a betegség morbiditásával és mortalitásával, illetve a mukoaktív terápia hatásosságával.

MPSS ASZTMÁBAN

A SARP-3 asztma-kohorszvizsgálata szerint a megfigyelés kezdetén a betegek 58%-ánál legalább egy nyákdugó volt azonosítható, és többségükben a három év múlva megismételt vizsgálaton is változatlanul megvoltak. Akiknél viszont az alapvizsgálaton nem látszott nyákdugó, azoknál 71%-ban három év múlva sem volt észlelhető. Ez azt mutatja, hogy vannak nyákdugó-képződésre hajlamos betegek. A nyákdugók hosszabb távon is ugyanazokban a szegmentumokban találhatók. Érdekes, hogy a magas nyákdugószámú betegek a köhögés és a köpetürítés tekintetében nem különböznek a nyákdugóval nem járó asztmás betegektől. A nyákdugó-pozitív betegeknél viszont gyakrabban fordul elő orrpolipózis. A magas vér- és légúti eozinofilszám, valamint az emelkedett kilégzési NO (FeNO) 2-es típusú (T2) immunválaszt jelez. Ezek a betegek idősebbek, asztmakontrolljuk rosszabb, gyakrabban részesülnek orális kortikoszteroid-kezelésben, és náluk gyakrabban fordul elő exacerbáció. Esetükben a FEV_1-érték 25%-kal alacsonyabb, mint a nyákdugómentes betegeké. A várt érték 60%-ánál alacsonyabb FEV_1-gyel rendelkező betegek kétharmadánál magasabb a nyákdugók száma.

MPSS COPD-BEN

Az asztmában végzettekhez hasonló elemzések történtek COPD-ben is a SPIROMICS, a COPDGene és az ECLIPSE vizsgálatokban. Az eredmények szerint a nyákdugók itt is tubuláris, ovális vagy kerek homályok formájában mutatkoztak, rendszerint bronchiektázia és atelektázia nélkül. Legalább egy szegmentumban a betegek 40–60%-ában volt látható nyákdugó. A jelenséghez a legtöbb esetben nem társult köhögés vagy köpetürítés, ugyanakkor légúti obstrukcióval és az idő előrehaladtával fokozódó légzésfunkció-romlással járt együtt. A SPIROMICS-elemzések szerint a nyákdugók és a légúti obstrukció összefüggése az emfizémától függetlenül fennáll. Az enyhe és középsúlyos COPD-s betegek 5–10%-ánál volt magas a nyákdugó-pontszám,

ami legalább öt bronchopulmonális szegmentum érintettségét jelentette, a súlyosabb esetekben ugyanez 50–60%-ban fordult elő. A GOLD 3–4 stádiumú betegek egy alcsoportjában enyhe emfizéma mellett magas volt az MPSS. Ezekben az esetekben a nyákdugók lehetnek elsődlegesen felelősek a súlyos légúti obstrukcióért. A COPDGene-kohorszban azt találták, hogy tartósan fennálló nyákdugók esetén gyorsabb a FEV_1 csökkenése.

A SPIROMICS-vizsgálat szerint összefüggés van a nyákdugók és a hipoxémia között. Magas MPSS alacsony nyugalmi és terheléses oxigénszaturációval társul. Ennek hátterében feltehetően ventilációs-perfúziós eltérés („mismatch") áll: a nyákdugó által elzárt légutak mögötti alveolusok nem ventiláltak, perfúziójuk viszont megmarad, ami fiziológiás shuntként viselkedik.

Mindhárom említett kohorszban a nyákdugók nagyobb száma a betegség gyakoribb, középsúlyos vagy súlyos exacerbációival járt. A COPDGene-kohorszban a magasabb nyákdugószámú betegeknél nagyobb volt a légzőszervi és a daganatos eredetű mortalitás. Egy másik COPD-kohorszban a nyákdugók és a tüdőrák incidenciája közötti összefüggést írták le[1]. Nem tisztázott, hogy önálló kockázati tényezőről van-e szó, vagy a dohányzás áll a háttérben.

A NYÁKDUGÓK ELHELYEZKEDÉSÉNEK ÉS MÉRETÉNEK JELLEGZETESSÉGEI ASZTMÁBAN ÉS COPD-BEN

Mindkét kórképben a nyákdugók gyakrabban fordulnak elő az alsó lebenyekben, és általában a viszonylag nagy szegmentális és szubszegmentális légutakban helyezkednek el. Megjelenésük alapján zömök vagy nyúlós alakúak. A nyúlós formájúak térfogata általában nagyobb.

Számos vizsgálat szerint mindkét kórképben a nyákdugók egy éven túl is fennmaradnak, de egyesek feloldódnak, újak pedig kialakulnak. Egy asztmában végzett hároméves vizsgálat szerint a nyákdugók fele ugyanabban a légúti szakaszban maradt fenn, miközben hosszuk és térfogatuk változott. Az egyes nyákdugók változása ellenére az összesített térfogat nem változott. A változatlan nyákdugók rendszerint hosszabbak voltak, és a felső lebenyekben fordultak elő.

NYÁKDUGÓK ÉS LÉGÚTI FERTŐZÉSEK

Magas nyákdugószámú asztmás és COPD-s betegekben a fertőzések nem játszanak kiemelkedő szerepet. A mikrobiom-diszbiózissal kapcsolatban eddig nem történtek beható vizsgálatok. A nyákdugókkal társuló fenotípusok mikrobiomprofiljának megismerése választ adhat a nyákdugó-képződés mechanizmusára, ami célzott terápiát tehet lehetővé.

A nyákdugó-pontozási rendszer használata rendkívül időigényes és megterhelő a radiológus számára. Ideális lenne a nyákdugók számlálását mesterséges intelligenciával automatizálni. Így az MPSS, a nyákdugók elhelyezkedése és térfogata pontosan meghatározható volna.

A NYÁKDUGÓ-KÉPZŐDÉS MECHANIZMUSA ÉS PERZISZTENCIÁJA ASZTMÁBAN ÉS COPD-BEN

A nyákdugók fő fehérjekomponense a mucin. A mucinok nagymértékben glikozilált fehérjék, amelyeket a légúti hám kehelysejtjei és a szubmukózális mirigyek választanak ki. A mucinok polianionos láncokká polimerizálódnak, amelyek vizet vonzva nyák-hidrogélt alkotnak. Normális körülmények között a nyákgél lágy, és a mukociliáris eszkalátor könnyen szállítja a garat irányába. Nem teljesen ismert, hogy ebből a lágy és mobilis nyákgélből hogyan alakul ki a merev és immobilis nyákdugó.

Asztmában és COPD-ben a légúti gyulladás jellegzetes sejtjeiből felszabaduló citokinek és egyéb proinflammatorikus fehérjék a légúti remodelling és a kóros nyákképződés fontos mediátorai. A szöveti remodelling indítja be a légutak nyákképző apparátusát, ami asztmában és COPD-ben hajlamosító tényezője a légutak nyákos elzáródásának.

A légutak elsődleges gélképző mucinjai a MUC5B és a MUC5AC. A MUC5B a légúti védekezésben játszik szerepet, a MUC5AC kisebb mennyiségben van jelen, és a nyákdugók patogenezisében, valamint a simaizom hiperreaktivitásában vesz részt. Asztmában és COPD-ben a nyákban megnő a MUC5AC aránya, COPD-ben mérsékelten a MUC5B szintje is emelkedik. A MUC5AC a nyákdugókat a kehelysejtek felszínéhez köti. A kötődés révén a nyákdugó immobilis lesz, a kötéssel járó nyálkahártya-redőzés pedig csökkenti a lumen területét.

MUKOCILIÁRIS DISZFUNKCIÓ

A légúti hám csillósejtjei számos ingerre reagálnak, többek között a szilárd nyákdugók mechanikai hatására, a hipoxiára és a környezeti toxinokra (dohányzás, vírusok). Az ennek következtében fellépő gyulladásos

jelek a nyákgének megváltozott expressziójához és a nyákpolimerek fokozott keresztkötődéséhez vezetnek. A ciliáris patológia a ciliáris gének csökkent expressziójából, a csillók számának csökkenéséből és rövidüléséből, valamint ütésfrekvenciájuk mérséklődéséből áll. Ez a szerzett ciliáris diszfunkció a kóros nyákgéllel együtt a nyák megrekedését és nyákdugó-képződést okoz.

A HIPERKONCENTRÁLT NYÁK

A cisztás fibrózisban a génhiba következtében hiperkoncentrált nyák képződik, de az ioncsatornák betegséggel társuló funkcionális változásai miatt ez COPD-ben is kialakulhat. A hiperkoncentrált nyák lassítja a ciliáris működést, és a nyák rögzüléséhez vezet. Feltételezés szerint COPD-ben és nem cisztás fibrózis okozta bronchiektáziában a hiperkoncentráció a nyákpatológia hajtóereje, és ez képezi a hipertóniás sóoldattal és mannitollal végzett kezelés alapját ezekben a kórképekben. Ennek a hidratáló terápiának a klinikai haszna még bizonyításra vár.

Biofizikai (reológiai) vizsgálatok szerint asztmában és COPD-ben a kóros nyák szilárd, rugalmas viselkedésű. A nyákdugók képződése szempontjából a legfontosabb folyamat a következő: a granulocitákból és a hámsejtekből felszabaduló peroxidázok (neutrofil granulocitákból mieloperoxidáz, eozinofil granulocitákból eozinofil peroxidáz, hámsejtekből laktoperoxidáz és tiroid peroxidáz) oxidáló savak képződését katalizálják, ezek pedig mucin-keresztkötődést és a mucin-gél megszilárdulását indítják be.

A légutakban lévő kóros nyák a mucinok, a kehelysejtek által kiválasztott nem mucin fehérjék, a csillós hámsejtek, a plazmafehérjék és az immunsejtek összetett keveréke. A SARP-3 vizsgálatban az emelkedett nyákdugószámú betegek köpetében dominánsan magas volt az eozinofilszám, a SPIROMICS-vizsgálatban a köpetben nagy számban fordultak elő neutrofil granulociták. A nyákdugók sejtes infiltrációja kettős: paucigranulocitás vagy granulocitás képet mutat. Halálos kimenetelű asztmában a paucigranulocitás megjelenés jellemző: a környezeti behatásokra a kehelysejtek degranulálódnak, és MUC5AC-fehérjét szabadítanak fel. Ennek következménye az erek fokozott permeabilitása, ami növeli a plazmafehérjék mennyiségét a légutakban. Ugyanez a mechanizmus feltételezhető a COPD akut exacerbációjában is. Ilyenkor a nyákdugókban magas a mucin- és a plazmafehérje-koncentráció, az immunsejtek száma viszont viszonylag alacsony.

NYÁKDUGÓ-NICHE

Az akutan kialakult nyákdugók proteázok hatására feloldódhatnak. Ha azonban a granulocitás infiltrátum nyákdugót oldó képessége elégtelen, olyan mikrokörnyezet jön létre, amely tartósan alkalmas a nyákdugó fennmaradására (mucus plug niche, nyákdugó-niche). Azok az asztmás vagy COPD-s betegek, akiknél ez kimutatható, tipikusan idősebbek, és gyakrabban van exacerbációjuk. A magas MPSS a korábbi évek gyakori exacerbációinak jelzője lehet.

JELENLEGI ÉS VÁRHATÓ TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK NYÁKDUGÓK ESETÉN ASZTMÁBAN ÉS COPD-BEN

Korábban a nyákdugó-képződést mindkét betegségben gyulladásos következménynek tartották, ezért a kortikoszteroid-kezelés volt a terápiás elképzelés. Az asztmában tartós kortikoszteroid-terápia mellett is kialakuló nyákdugók azonban nyilvánvalóvá tették, hogy a nyákdugók célzott, specifikus terápiát igényelnek. A kortikoszteroidok a tapasztalatok szerint nem alkalmasak a nyákdugók kezelésére.

A mukoaktív kezelés a gyulladáscsökkentésből, mukolitikumokból, a nyák hidratáltságának fokozásából és a fertőzések csökkentéséből áll. A β-adrenerg agonisták a csillók ütésfrekvenciájának fokozásával elősegíthetik a nyákdugók ürülését, a β-agonisták és a muszkarin-antagonisták pedig hörgőtágító hatásuk révén egyaránt hasznosak.

A nem gyógyszeres eljárások, mint a terápiás bronchoszkópia, a mellkasi fizioterápia és a köhögéstámogató eszközök szintén szerepet játszhatnak a beteg ellátásában. A cél a nyákdugó eltávolítása, az újabb nyákdugó-képződés megelőzése és a beteg állapotának javítása. A nyákdugók kezelése javíthatja a légúti obstrukciót, az oxigenizációt, a terhelhetőséget, az exacerbációk gyakoriságát, az életminőséget és a mortalitást. Megszüntetésük a légutak gyulladását is csökkentheti, hiszen tartósan fenntartják a gyulladásos mikrokörnyezetet. Fontos, hogy a mukolitikumok elérjék a dugókat, ami nagy valószínűséggel megvalósul, mert ezek asztmában és COPD-ben egyaránt a nagyobb szegmentális és szubszegmentális ágakban helyezkednek el.

Mivel a 2-es típusú gyulladás elősegíti a nyákdugók képződését, az erre a folyamatra ható gyógyszerekkel végzett vizsgálatok kedvező hatást mutattak a nyákdugószámra asztmában[2]. Ugyanezt írták le az IL-5-gátlókra[3], az IL-4/IL-13-blokkolókra[4] és a TSLP-t gátló szerre[5], az IL-33-at (alarminok) gátló szernél[6] pedig COPD-ben egy feltáró elemzés csak tendenciát mutatott. Önmagukban adva azonban nem elegendőek a probléma megoldására.

MUKOLITIKUS SZEREK

Tüdőbetegségekben két mukolitikus szert alkalmaznak. A rekombináns humán DNáz (dornase alfa) azonban a cisztás fibrózissal szemben sokkal kevésbé hatékony asztmában és COPD-ben. Az N-acetilcisztein (NAC) tiolvegyület, amely a nyák mucinpolimerjeiben a diszulfidkötéseket hasítja. A 40 évnyi adat szerint viszont az inhalációban adott NAC asztmában és COPD-ben nem bizonyult hatásosnak. Jelenleg második generációs, tiolalapú gyógyszerek fejlesztése folyik.

HIDRATÁCIÓS KEZELÉS

Az inhalációs hipertóniás sóoldat vagy mannitol adása azon a feltételezésen alapul, hogy a hipertóniás szerek hatására az ozmotikus grádiens révén víz áramlik a légúti nyákba, ami segíti a nyákdugó eltávolítását. A kezelés hatása cisztás fibrózisban mérsékelt, asztmában és COPD-ben pedig eddig nem történtek klinikai vizsgálatok. A karbociszteinnek nincs mukolitikus hatása, és antioxidánsként sem egyértelműen hatásos COPD-ben. A fejlesztés alatt álló mukoaktív szerek jelenleg II. fázisú klinikai vizsgálatokban szerepelnek.

A NYÁKDUGÓK KÉPALKOTÓ VIZSGÁLATAI

Az MPSS-pontozás mellett a CT-felvételekből készült háromdimenziós rekonstrukciók pontosabban meghatározhatják a nyákdugók térfogatát és hosszát. Lehetőség van légúti nyákdugótérkép készítésére is, amelyen jól követhetők a terápiás beavatkozások hatásai. A CT alkalmas a nyákdugók okozta légúti elzáródás és az emfizémás elváltozások morfológiai felismerésére is. A hiperpolarizált ^{129}Xe-MRI részletes ventilációs térképet készít, és megadja a ventiláció/perfúzió arányát. Funkcionális vizsgálatokkal mérhető a nyákdugókhoz társuló légáramlás-csökkenés, a megnövekedett légúti ellenállás és a légcsapdaképződés. A ventiláció inhomogenitásának felmérésére más, kifinomultabb módszerek is rendelkezésre állnak.

ÖSSZEFOGLALÁS

A fejlett képalkotó módszerekkel asztmában és COPD-ben kimutathatók a nyákdugók, ami a mukoobstruktív tüdőbetegségek új terápiás korszakának kezdetét jelezheti. Jelenleg nincs asztmában és COPD-ben elfogadott, kifejezetten a nyákdugókra ható gyógyszer, de vannak ígéretes, fejlesztés alatt álló készítmények. Várhatóan szükség lesz különböző mukoaktív kezelési eljárások kombinálására a nyákdugók megszüntetése és újraképződésük megelőzése érdekében. A hatékony mukoaktív kezelések jelentős hatással lehetnek az asztma és a COPD terápiájára, mivel javíthatják a légáramlást, az oxigenizációt és a terhelhetőséget, csökkenthetik a tüneteket és az exacerbációk gyakoriságát, valamint a mortalitást.

Referálta:
Dr. med. habil. Balikó Zoltán, PhD
PTE KK. I. sz. Belgyógyászati Klinika
Pulmonológiai tanszék, Pécs

IRODALOM

1. Kim SJ, Park H, Lee HJ, et al. Mucus plug and lung cancer incidence in patients with COPD. *Sci Rep* 2025; 15: 30193.

2. Gyawali B, Georas SN, Khurana S. Biologics in severe asthma: a state-of-the-art review. *Eur Respir Rev* 2025; 34: 240088.

3. Hara Y, Tanabe N, Marumo S, et al. Clinical impact of mepolizumab on airway mucus plugs in patients with severe asthma. *J Asthma Allergy* 2025; 18: 1713-1725.

4. Porsbjerg C, Dunican EM, Lugogo NL, et al. Effect of dupilumab on mucus burden in patients with moderate-to-severe asthma: the VESTIGE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2026; 212: 241-252.

5. Nordenmark LH, Hellqvist A, Emson C, et al. Tezepelumab and mucus plugs in patients with moderate-to-severe asthma. *NEJM Evid* 2023; 2: EVIDoa2300135

6. Singh D, Guller P, Reid F, et al. A phase 2a trial of the IL-33 monoclonal antibody tozorakimab in patients with COPD: FRONTIER-4. *Eur Respir J* 2025; 66: 2402231.