ХОББ и астма: възможно съчетание

Владимир Ходжев
Клиника по пулмология
УМБАЛ «Св.Георги»
Пловдив



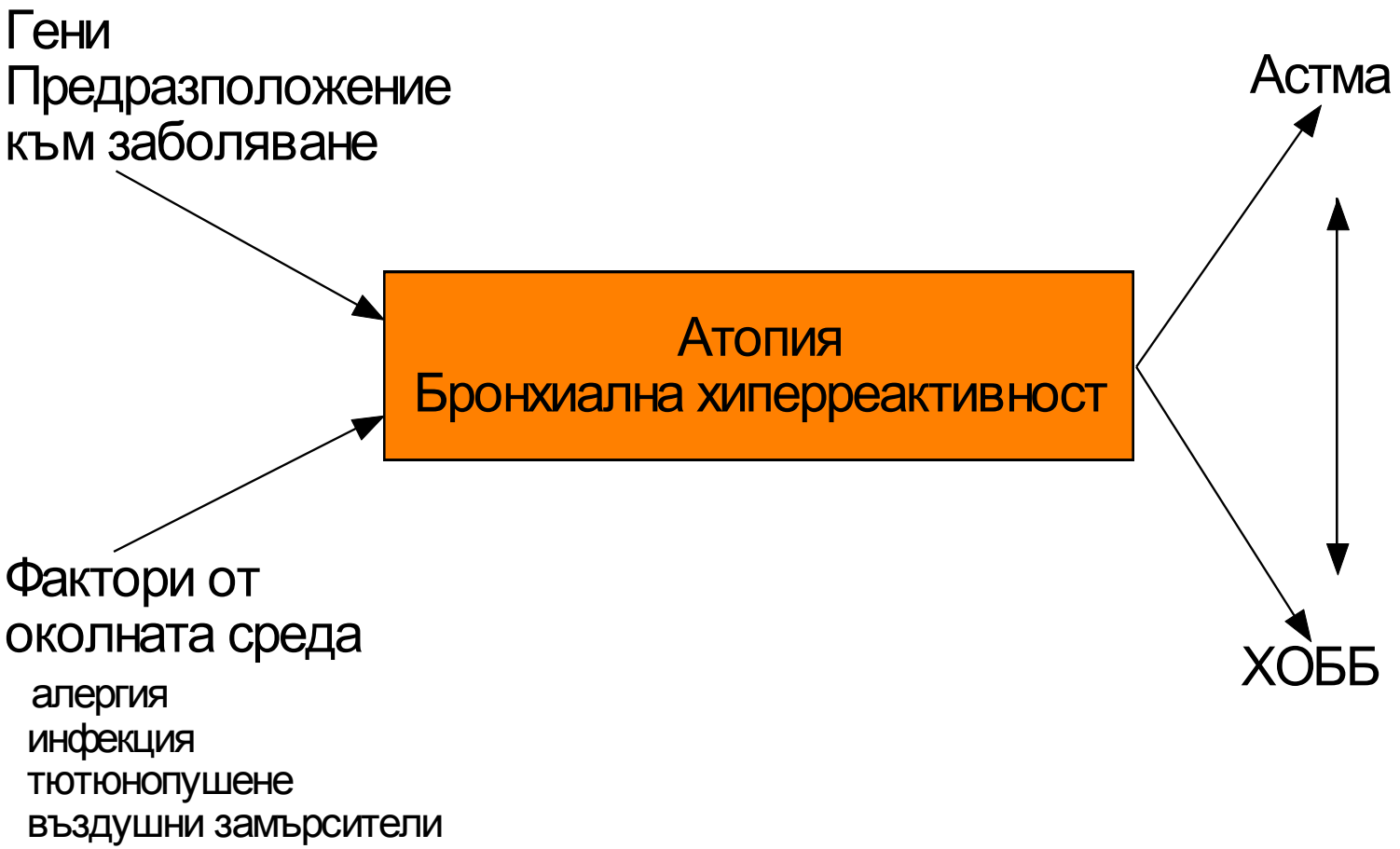
Professor Dick Orie



Холандска хипотеза

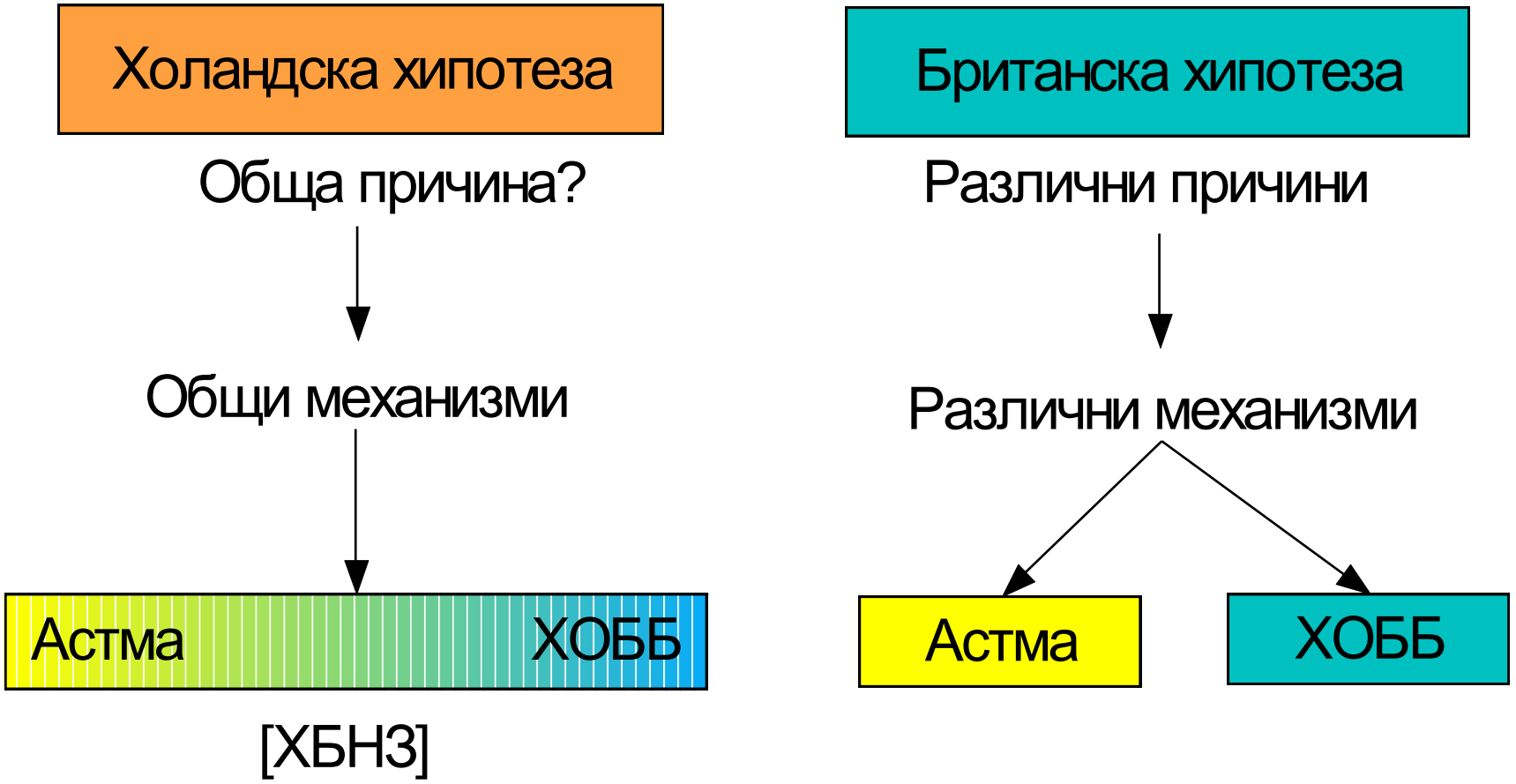
- Предлага се дефиниране на специфични клинични фенотипа на базата на симптоми, алергия и БХР. Различните форми на обструктивните белодробни заболявания имат overlap между клиничните си характеристики.
- Една форма на обструктивно белодробно заболяване (астма) може да еволюира в друга (ХОББ).
- БА и ХОББ имат общ генетичен субстрат (атопия и бронхиална хиперреактивност). Тяхната клинична изява зависи от ендогенни фактори (пол и възраст) и от екзогенни фактори (алергени, инфекции, тютюнопушене, въздушни замърсители).

Холандска хипотеза



Bleecker et al. Chest 2004;126:93s-95s.

Холандска и британска хипотези



Barnes P. ERS 2010.

Британска хипотеза

- Пулмоналната артериална хипертония, водеща до дясна сърдечна недостатъчност е характерна за напредналите стадии на ХОББ. Тя е много рядка при астма.
- Двете заболявания демонстрират и различен вентилаторен отговор по време на екзацербация. При БА се наблюдава хипервентилация и остра респираторна алкалоза (освен в късните стадии), а при ХОББ хиповентилация с респираторна ацидоза.
- Наличието на хронична дихателна недостатъчност при ХОББ налага използването на продължителна кислородотерапия, докато при астма тя много рядко се прилага.

Chhabra SK. Am J Respir Crit Care Med 2007;174:1056.

Overlap между астма и ХОББ

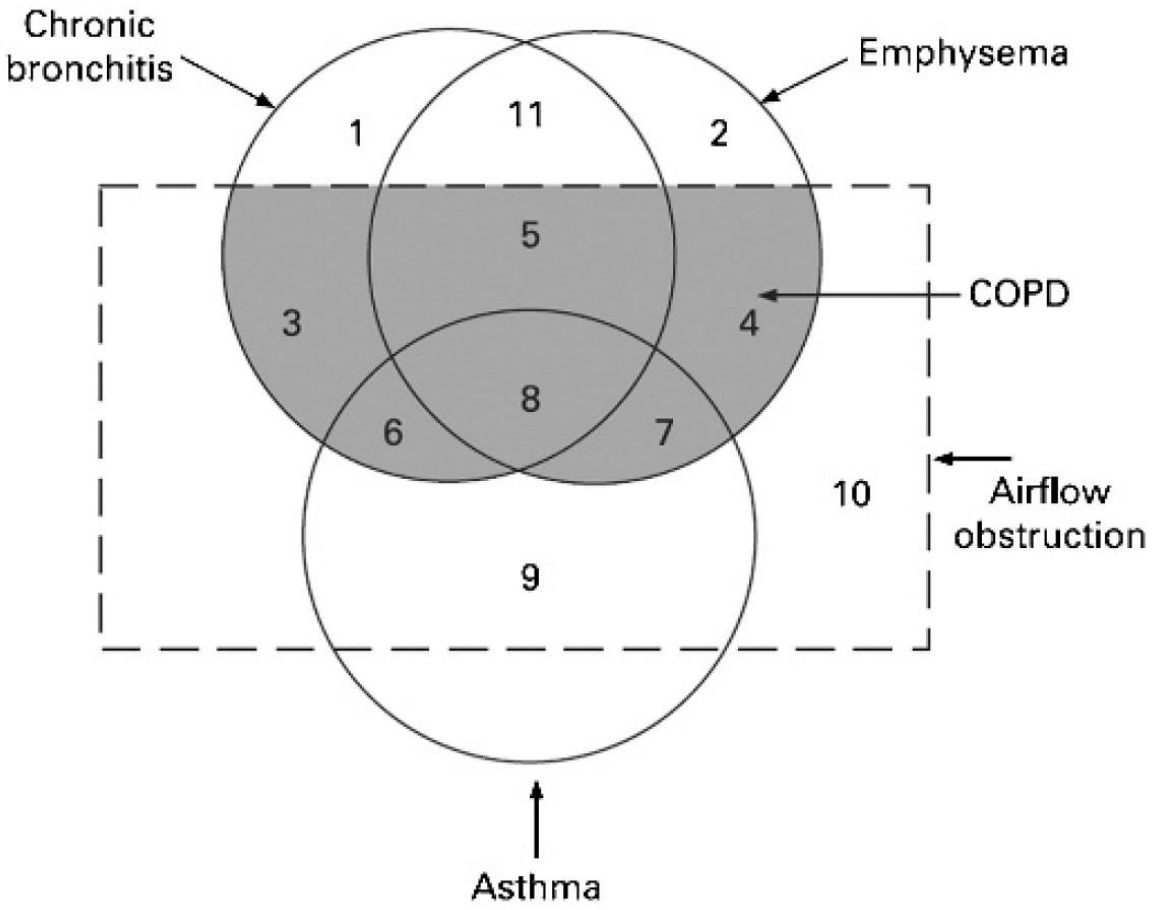


Overlap синдром:

Пациент, който проявява признаци на повече от едно състояние.

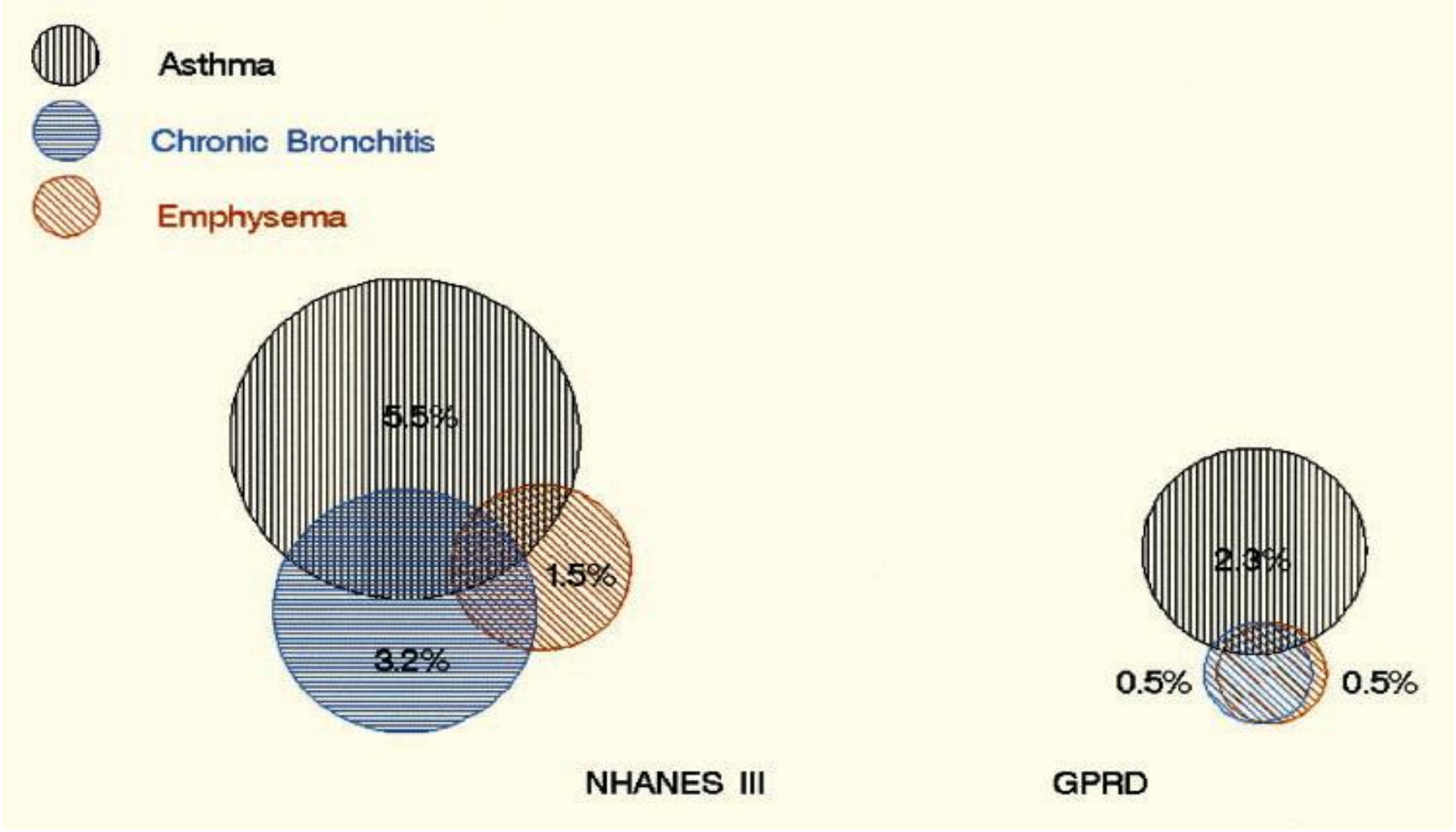
Gibson PG and Simpson JL. Thorax 2009;64:728-735.

Непропорционална Venn диаграма демонстрираща състоянията с overlap при пациенти с астма, емфизем и хронични бронхити.



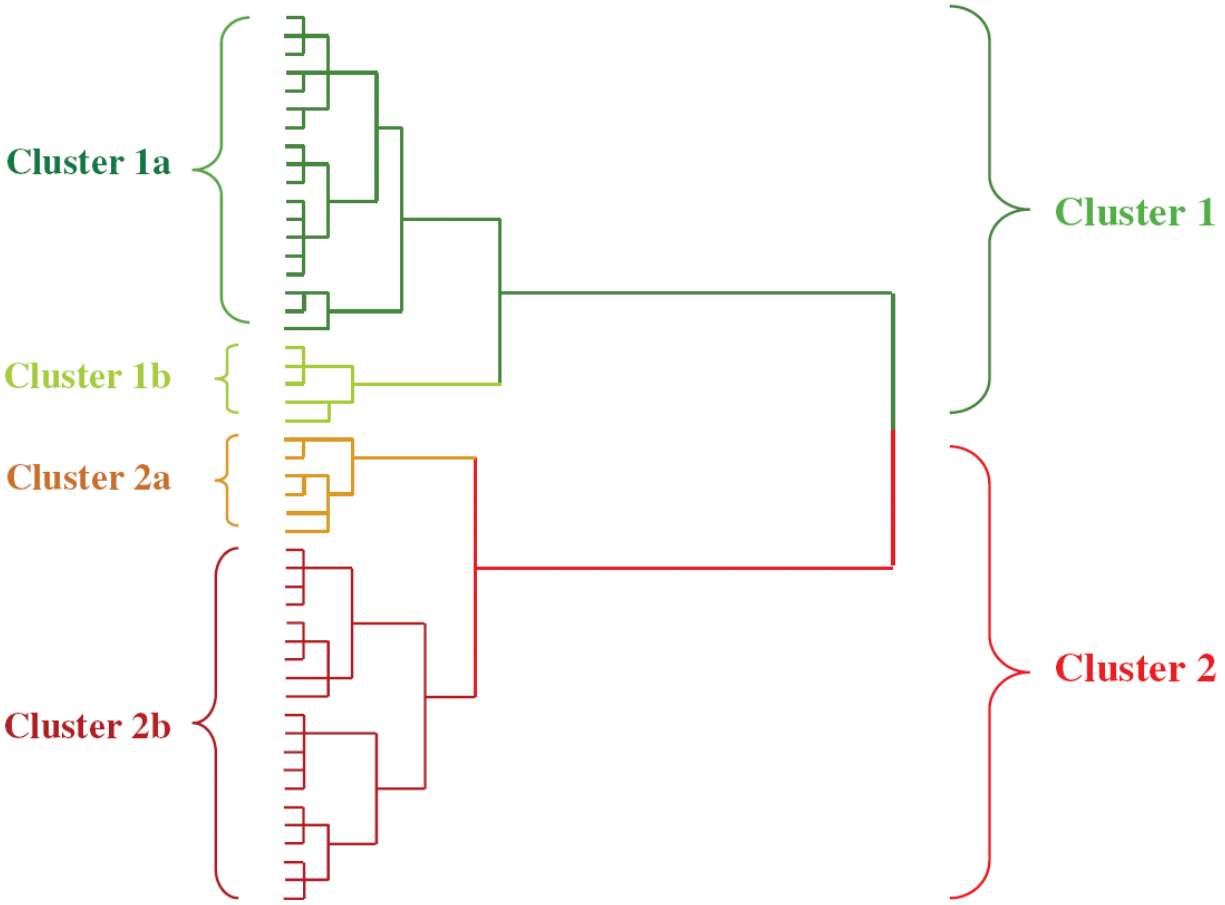
ATS. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:S77-121.

Пропорционална Venn диаграма демонстрираща състоянията с overlap при пациенти с астма, емфизем и хронични бронхити.



Soriano JB. Chest 2003;124:474-481.

Кластерен анализ



Wardlaw AJ et al. Clin Exp Allergy 2005;35:1254-1262.

Кластерен анализ при субекти с $FEV_1/FVC<70\%$ и анамнеза за хриптене в последните 12 месеца

- **Кластер 1**: Тежка overlap група с атопична астма, хроничен бронхит и емфизем.
- **Кластер 2**: Емфизем.
- **Кластер 3**: Атопична астма с еозинофилно възпаление на дихателните пътища.
- **Кластер 4**: Лека бронхиална обструкция.
- **Кластер 5**: Обикновен хроничен бронхит при непушачи.

Weatherall M et al. Eur Respir J 2010;36:472-474.

Кластерен анализ при астма и ХОББ

- **Кластер 1:** ХОББ
- **Кластер 2:** Астма/ХОББ overlap
- **Кластер 3:** Астма с високи нива на Eo в спутум и Ig E в серум
- **Кластер 4:** Астма с ниски нива на Eo в спутум и Ig E в серум

Wardlaw AJ et al. Clin Exp Allergy 2005;35:1254-1262.

Астма/ХОББ overlap

- Атопична астма, хроничен бронхит, емфизем при пушачи
- По-тежко заболяване
- Ограничени данни за поведение и лечение

Beasley R. ERS 2010.

Overlap между астма и ХОББ

- Физиологичен overlap
- Възпалителен overlap
- Патоанатомичен overlap
- Генетичен overlap
- Тютюнопушене и астма
- Астма като рисков фактор за ХОББ
- Overlap синдром при възрастни

Overlap между астма и ХОББ

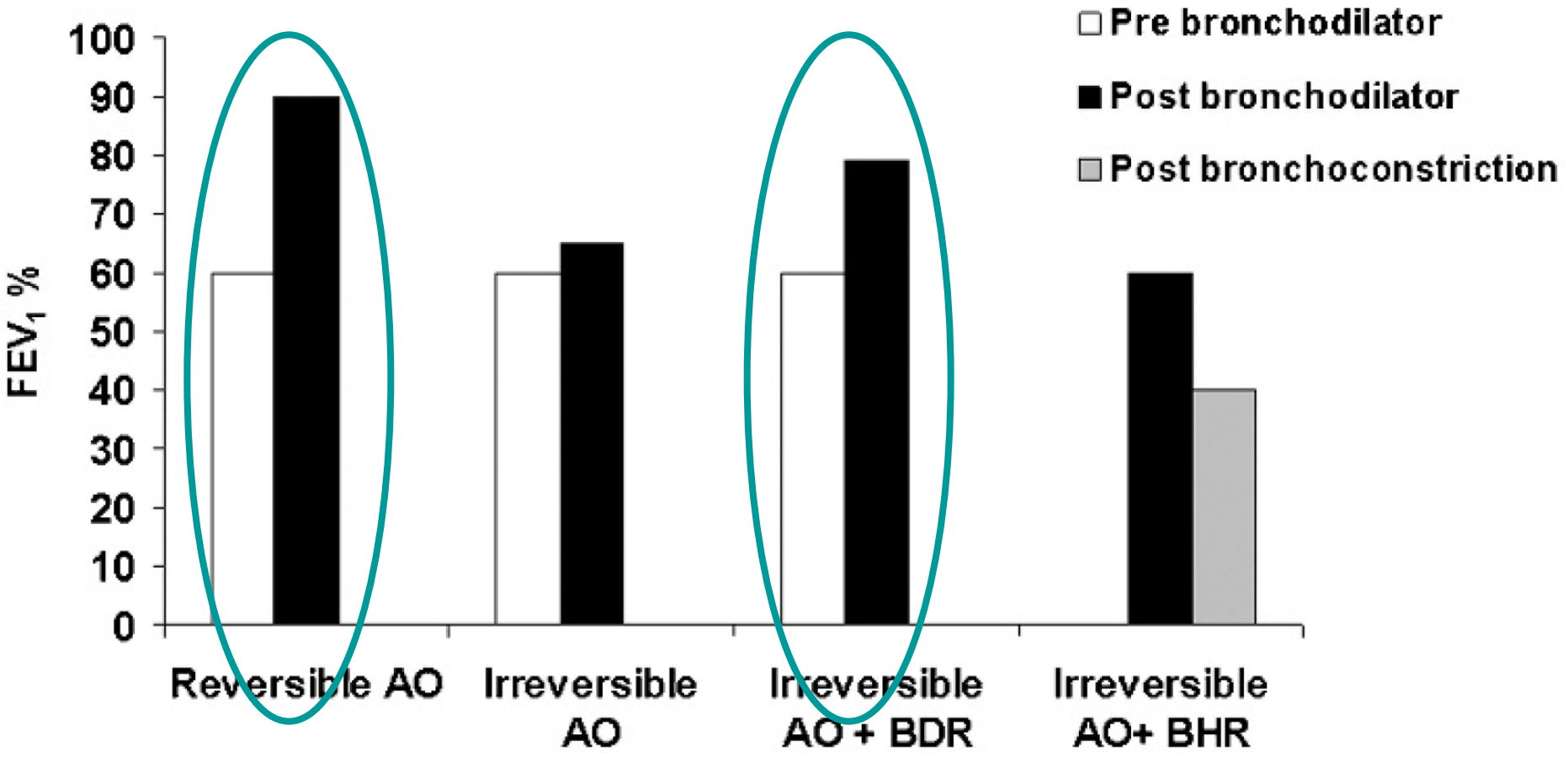
- Физиологичен overlap
- Възпалителен overlap
- Патоанатомичен overlap
- Генетичен overlap
- Тютюнопушене и астма
- Астма като рисков фактор за ХОББ
- Overlap синдром при възрастни

Физиологични характеристика на обструктивните синдроми

	Астма	Overlap	ХОББ	Здрави
Симптоми	**+**	**+**	**+**	**-**
FEV1/FVC	**≥ 70%**	**< 70%**	**< 70%**	**≥ 70%**
FEV1% предв.*	**> 80%**	**< 80%**	**< 80%**	**>80%**
БХР, PD15†	**< 12 ml**	**< 12 ml**	**> 12 ml**	**> 12 ml**

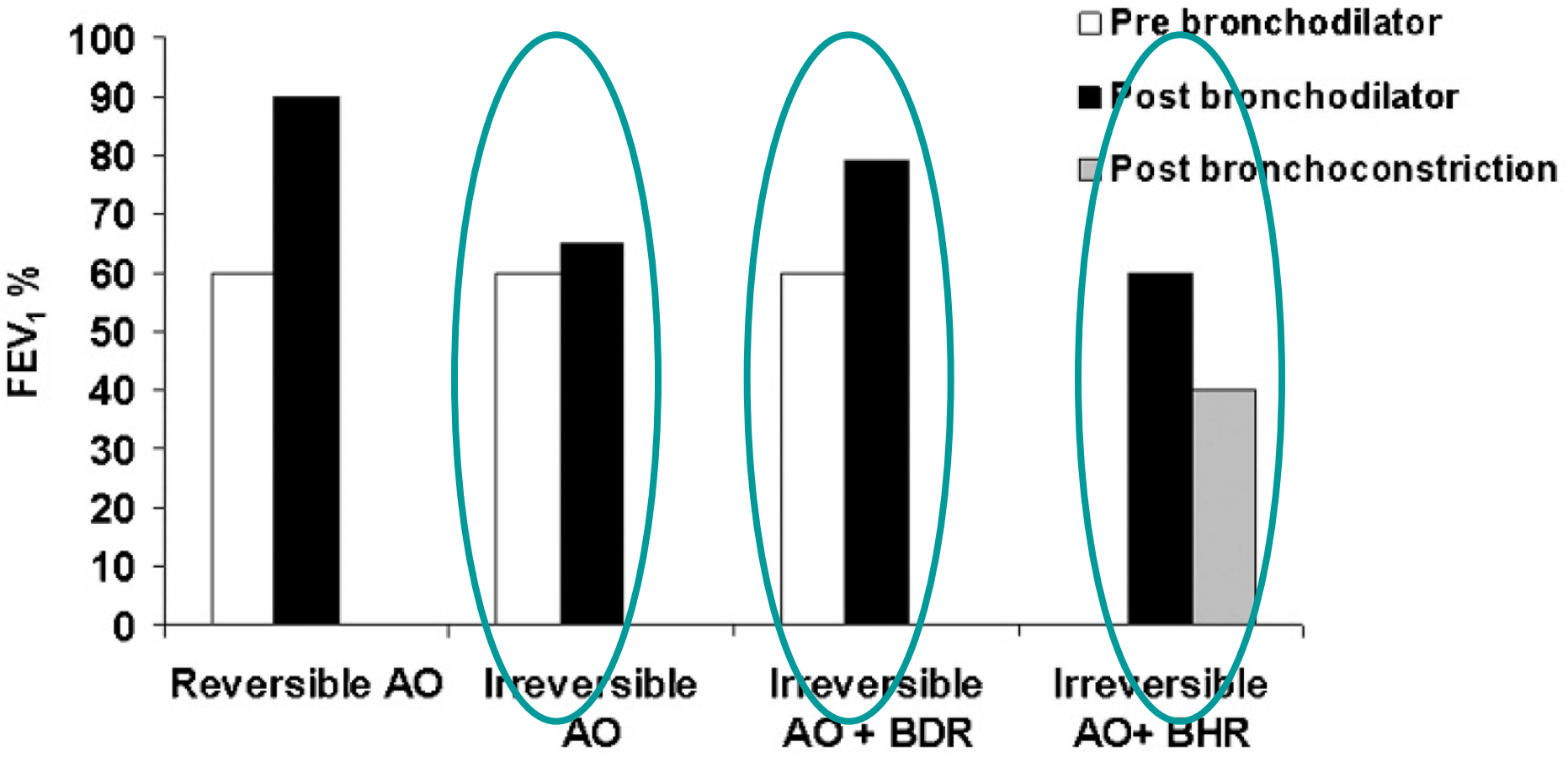
Gibson PG and Simpson JL. Thorax 2009;64:728-735.

Физиологични модели на обструкция БА



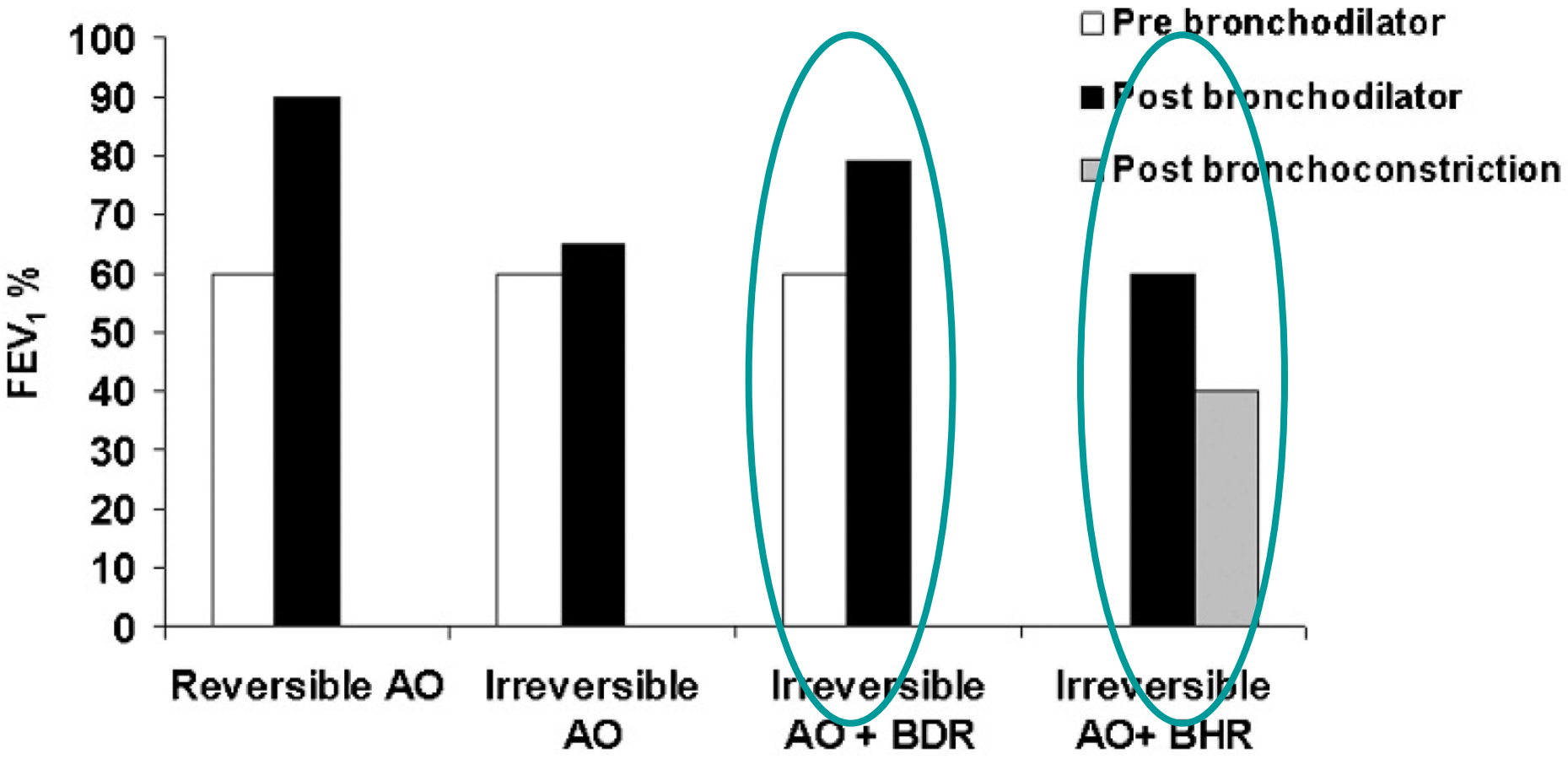
Gibson PG and Simpson JL. Thorax 2009;64:728-735.

Физиологични модели на обструкция ХОББ



Gibson PG and Simpson JL. Thorax 2009;64:728-735.

Физиологични модели на обструкция
Overlap



Gibson PG and Simpson JL. Thorax 2009;64:728-735.

Overlap между астма и ХОББ

- Физиологичен overlap
- Възпалителен overlap
- Патоанатомичен overlap
- Генетичен overlap
- Тютюнопушене и астма
- Астма като рисков фактор за ХОББ
- Overlap синдром при възрастни

Възпалителни фенотипи при астма и ХОББ

Астма	ХОББ
CD4 TH2 лимфоцити	CD8 тип 1 Т лимфоцити
↑ CD4/CD8	↓ CD4/CD8
Мастни клетки	Макрофаги
Еозинофили	Неутрофили
Неутрофили (тежка астма)	**Еозинофили (екзацербация)**
IL-4, IL-5, IL-13	IL-8, IL-1
RANTES, еотаксини, MCP-1	Левкотриен B4, интерферон γ

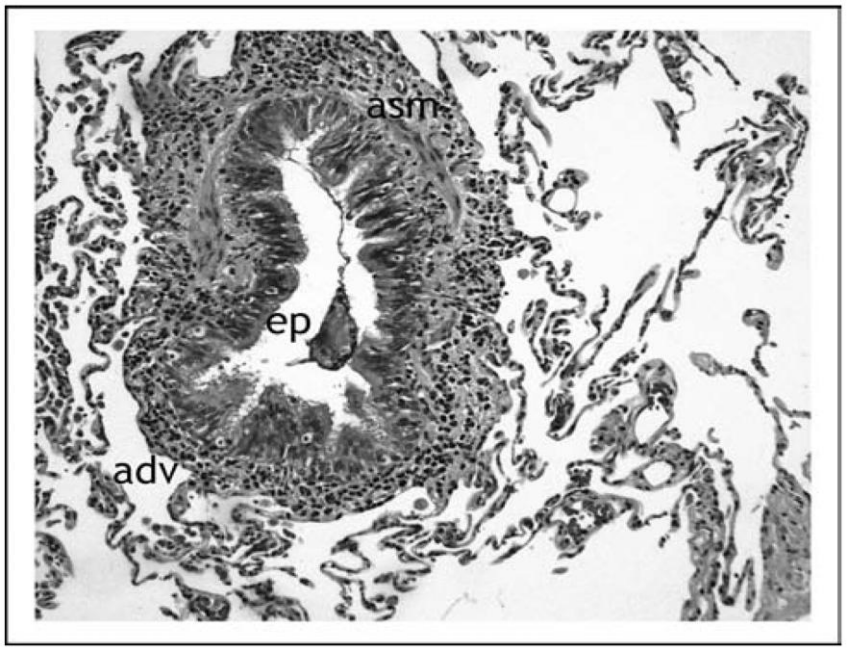
Mauad T and Dolhnikoff M. Curr Opin Pulm Med 2008;14:31-38.

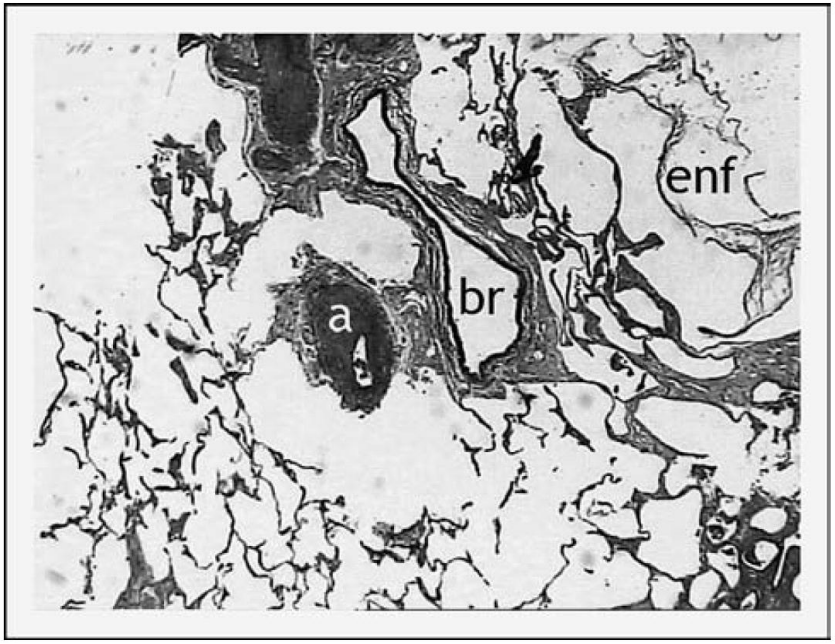
Overlap между астма и ХОББ

- Физиологичен overlap
- Възпалителен overlap
- Патоанатомичен overlap
- Генетичен overlap
- Тютюнопушене и астма
- Астма като рисков фактор за ХОББ
- Overlap синдром при възрастни

Астма

ХОББ





Mauad T and Dolhnikoff M. Curr Opin Pulm Med 2008;14:31-38.

Патоанатомична характеристика на астма и ХОББ

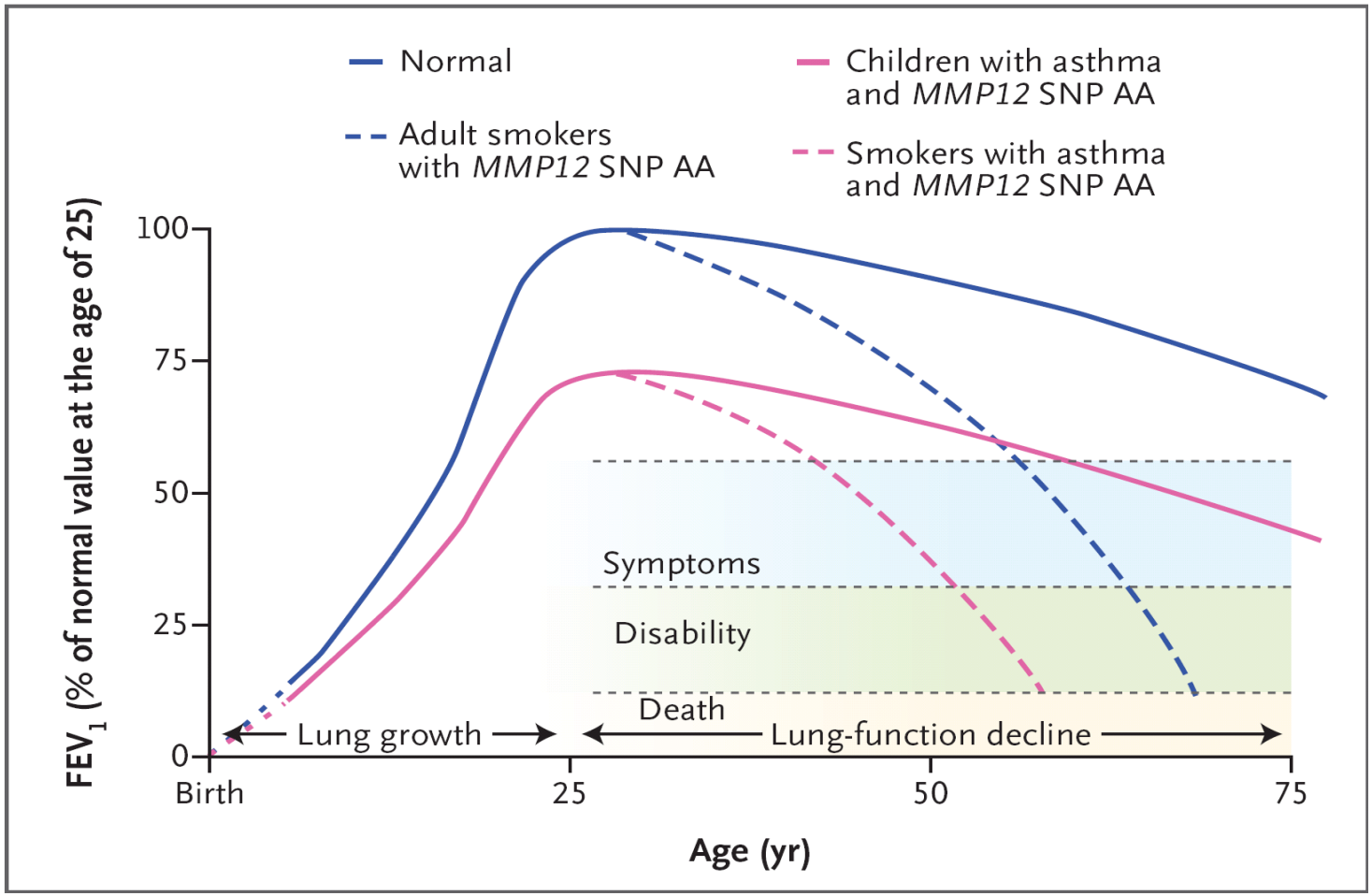
	Астма	ХОББ
Гладка мускулатура на дихат.пътища	+++	+
Базална мембрана	+++	-
Фиброза	+	+++
Емфизем	-	+++

Barnes P. ERS 2010.

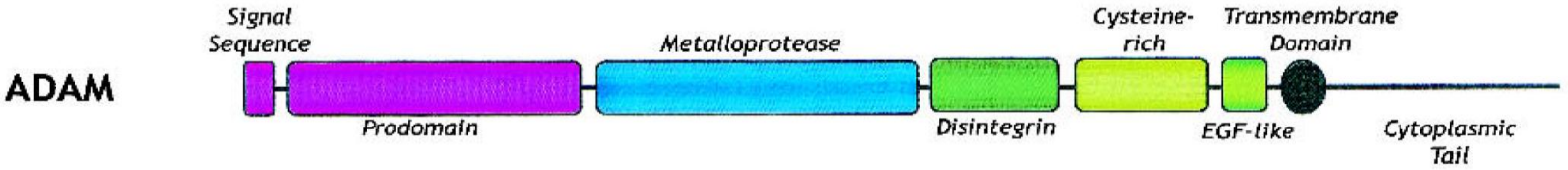
Overlap между астма и ХОББ

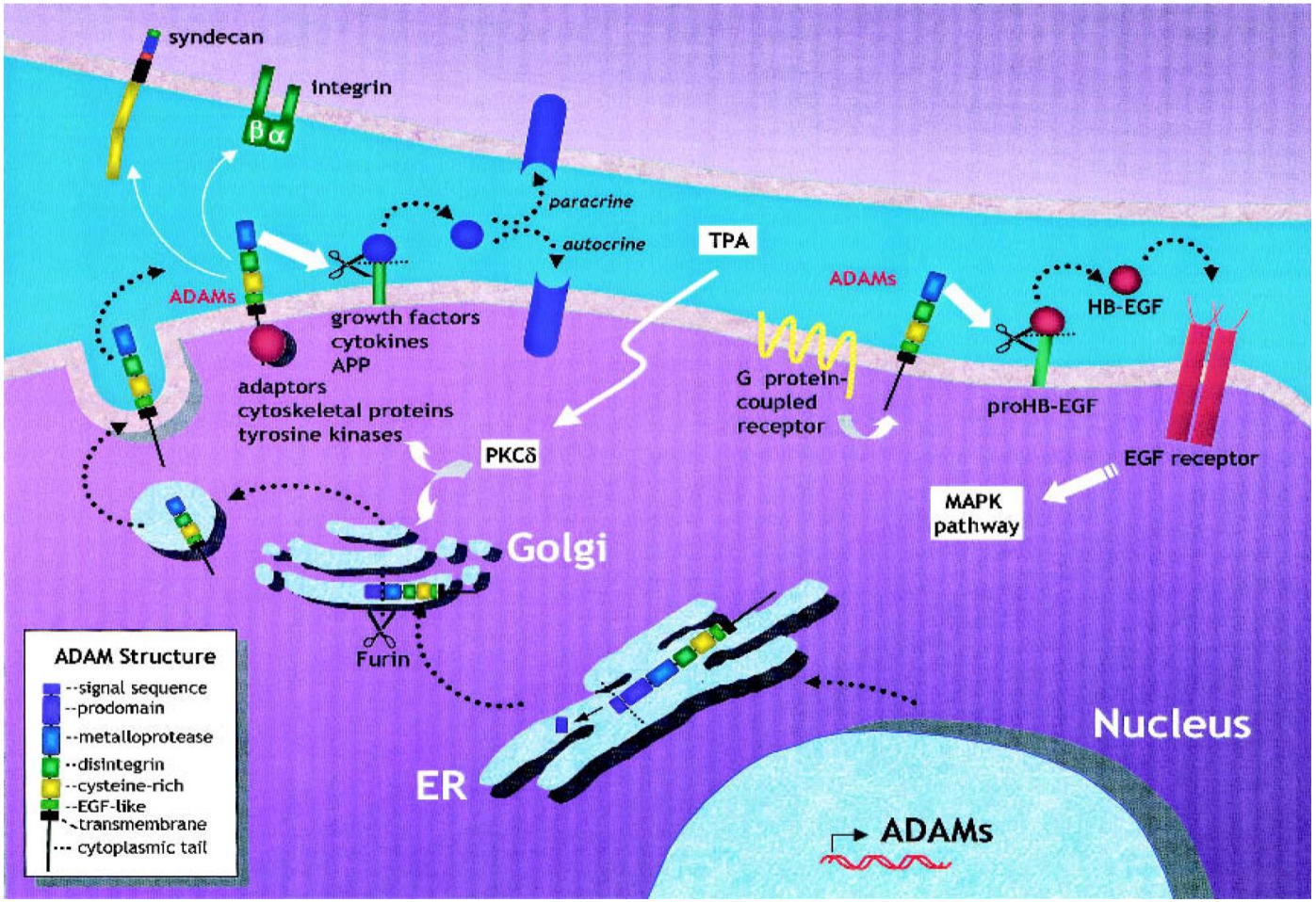
- Физиологичен overlap
- Възпалителен overlap
- Патоанатомичен overlap
- Генетичен overlap
- Тютюнопушене и астма
- Астма като рисков фактор за ХОББ
- Overlap синдром при възрастни

Ефект на генетичните фактори и факторите на околната среда върху белодробната функция

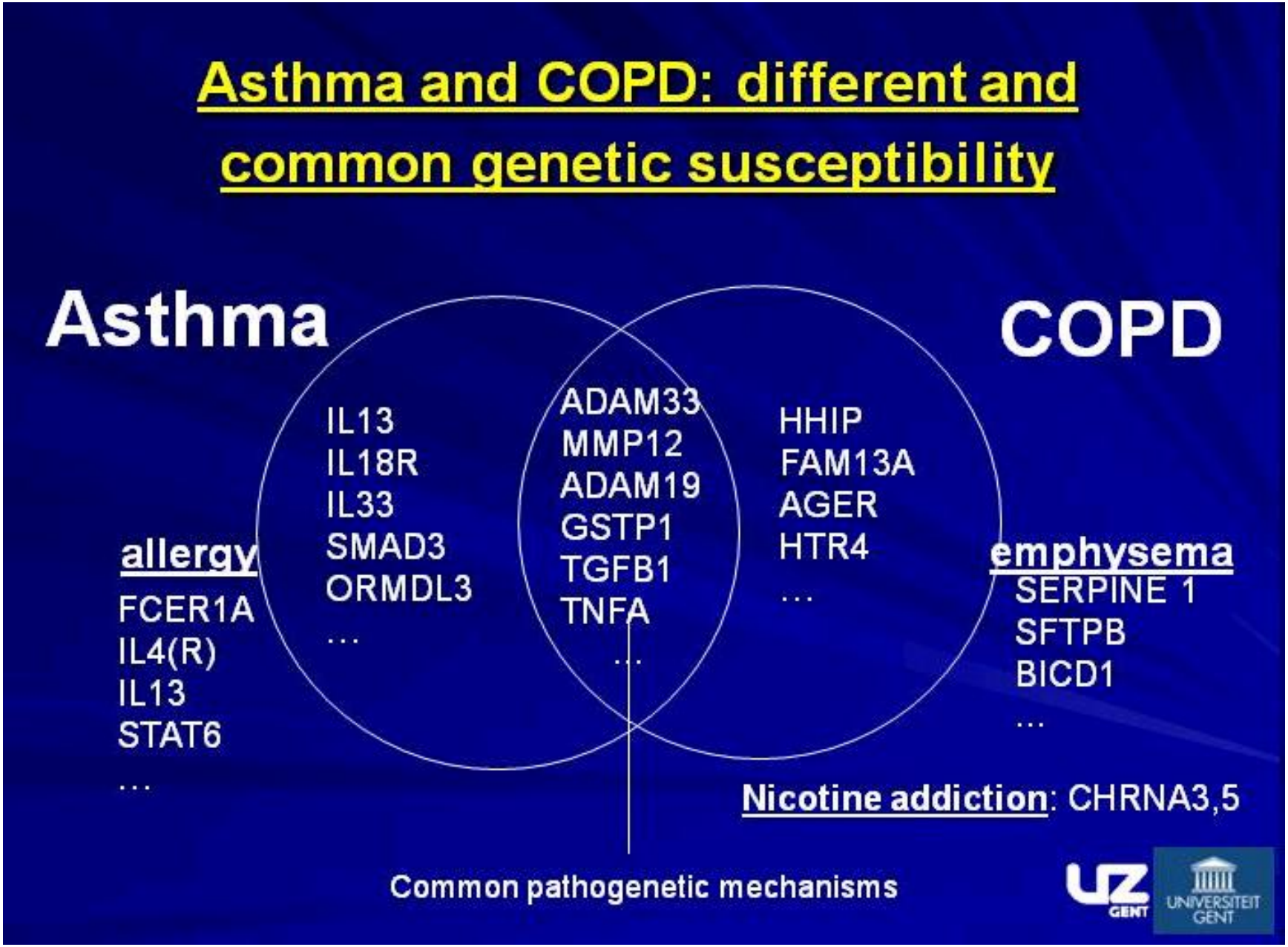


Brusselle GG. N Engl J Med 2009;361:2664-2665.



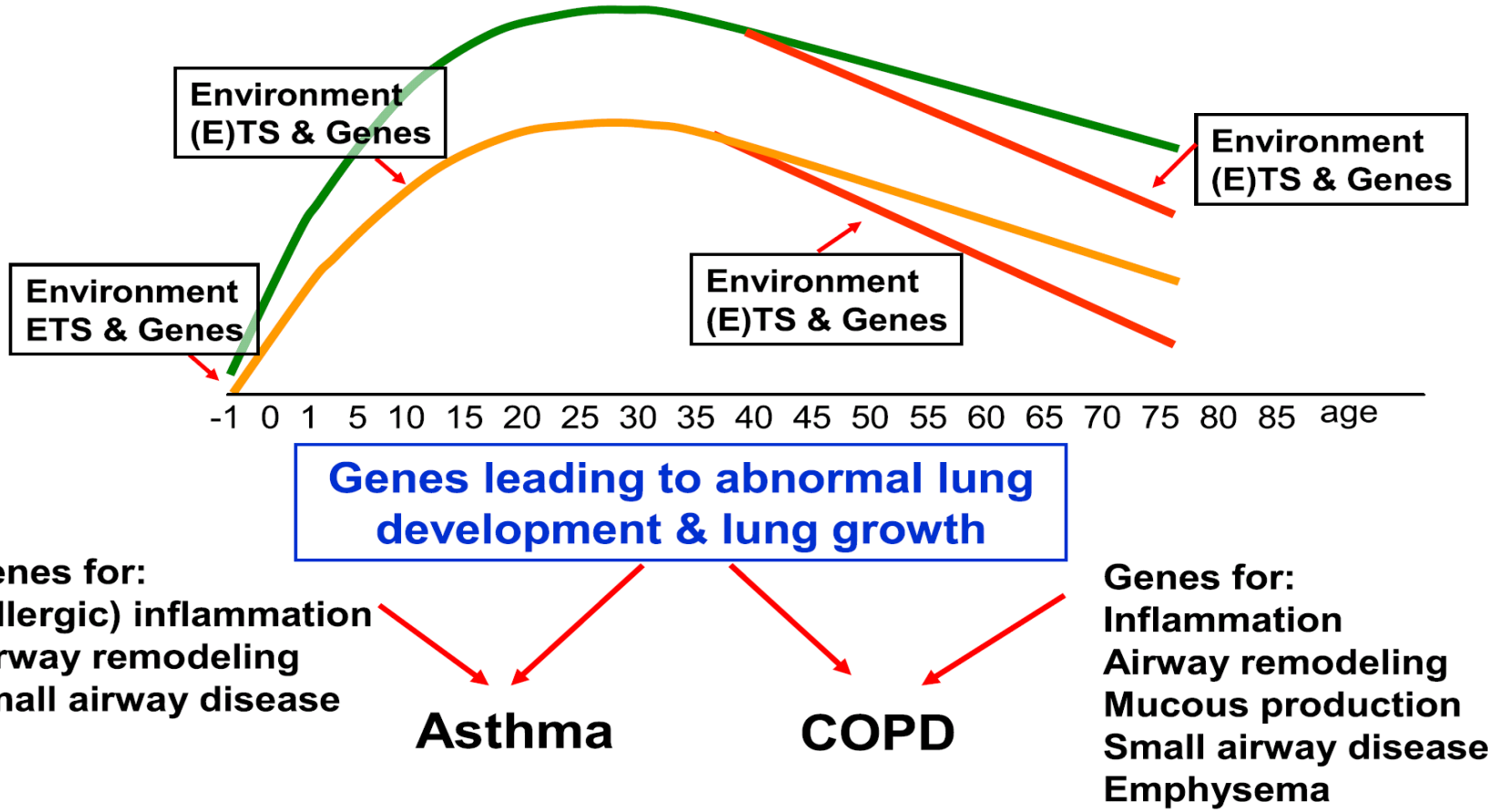


Seals DF. Genes Dev 2003.



Brusselle GG. ERS 2011.

Общи и специфични гени за астма и ХОББ

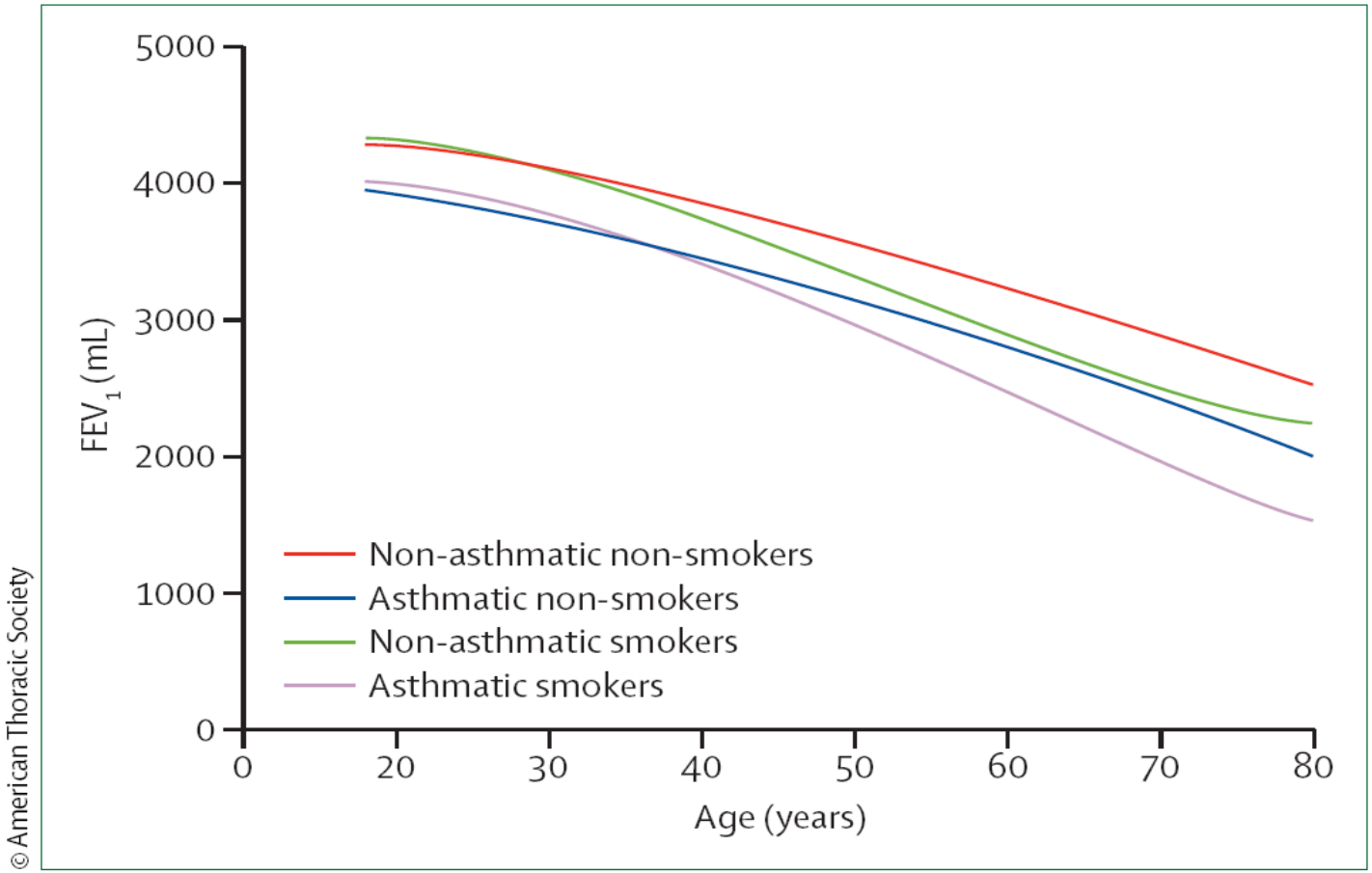


Postma DS et al Am Respir Crit Care Med 2011;183:1588-1594

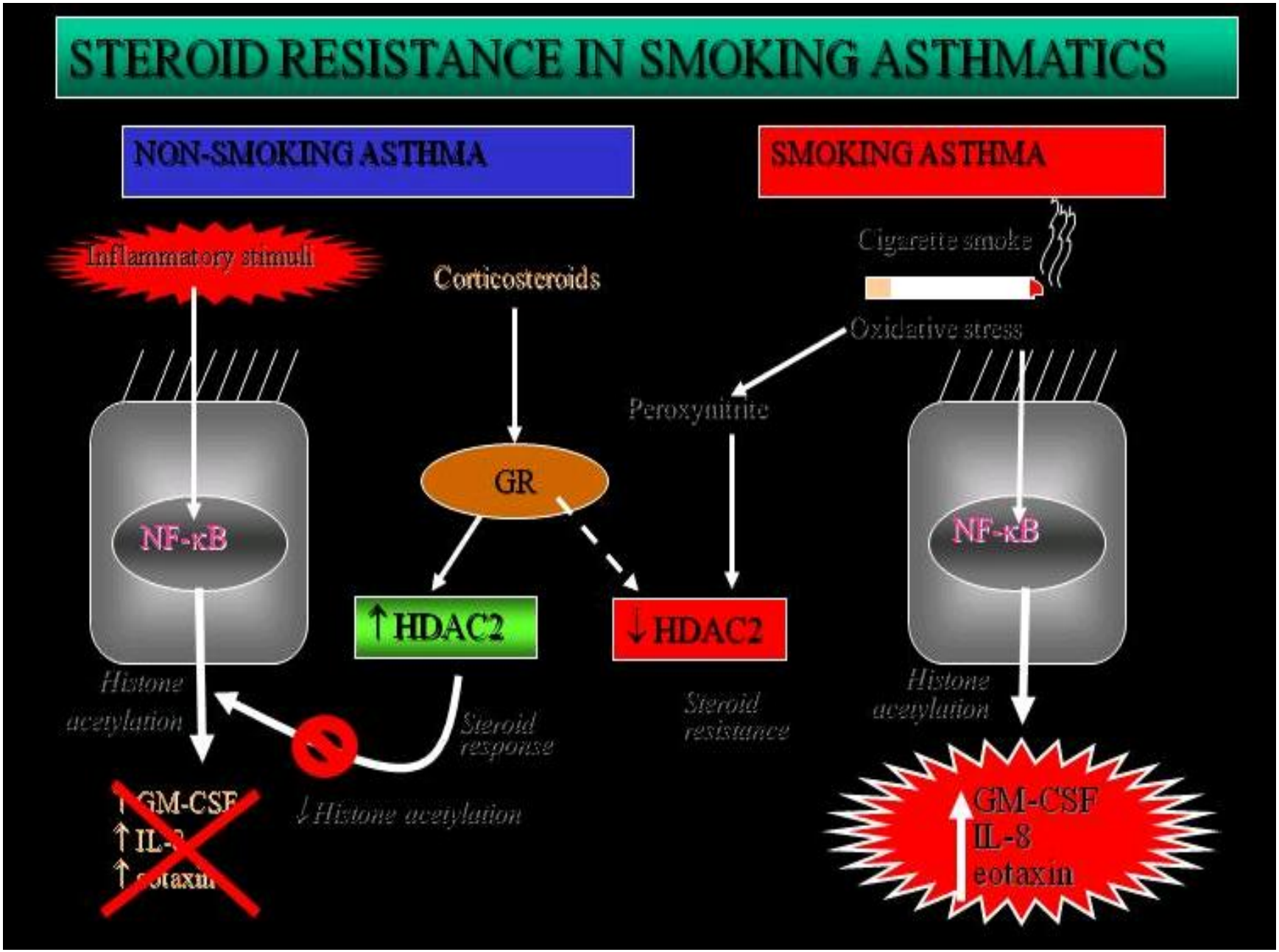
Overlap между астма и ХОББ

- Физиологичен overlap
- Възпалителен overlap
- Патоанатомичен overlap
- Генетичен overlap
- Тютюнопушене и астма
- Астма като рисков фактор за ХОББ
- Overlap синдром при възрастни

Спад на FEV1 при мъже



James AL. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:109-114.



Barnes P. ERS 2011.

Тютюнопушене и астма

- При пушачи с астма белодробната функция намалява по-бързо.
- Пушачите с астма в по-малка степен имат еозинофилно възпаление, за сметка на неутрофилното възпаление.
- Пушачите с астма в по-малка степен отговарят към лечението с кортикостероиди.

Overlap между астма и ХОББ

- Физиологичен overlap
- Възпалителен overlap
- Патоанатомичен overlap
- Генетичен overlap
- Тютюнопушене и астма
- Астма като рисков фактор за ХОББ
- Overlap синдром при възрастни

20 год. проследяване в Тускон, Аризона

Болните с астма имат:

- 10 пъти по-голям риск да развият симптоми на хроничен бронхит.
- 17 пъти по-голям риск да получат диагноза емфизем от лекар.
- 12.5 пъти по-голям риск да изпълнят критериите за ХОББ.

Silva GE et al. Chest 2004;126:59-65.

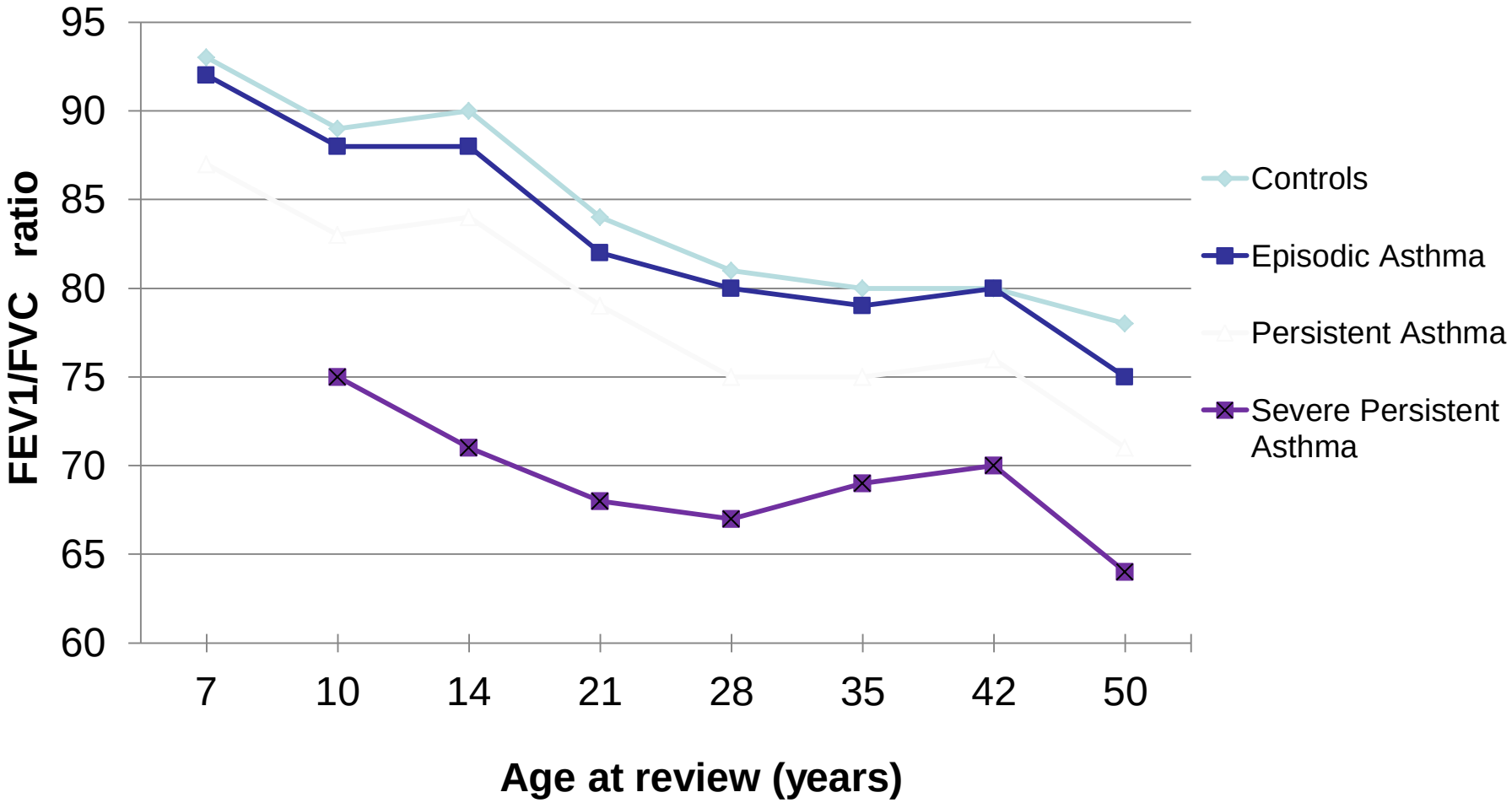
Melbourne Epidemiological Study of Childhood Asthma (MESCA)

- 484 деца на 7 г. възраст.
- От 1964, тази кохорта е проследявана на всеки 7 години.
- На 50 г. възраст са изследвани 346 индивида (71%).
- Събрани са данни за белодробната функция на 197 субекта.



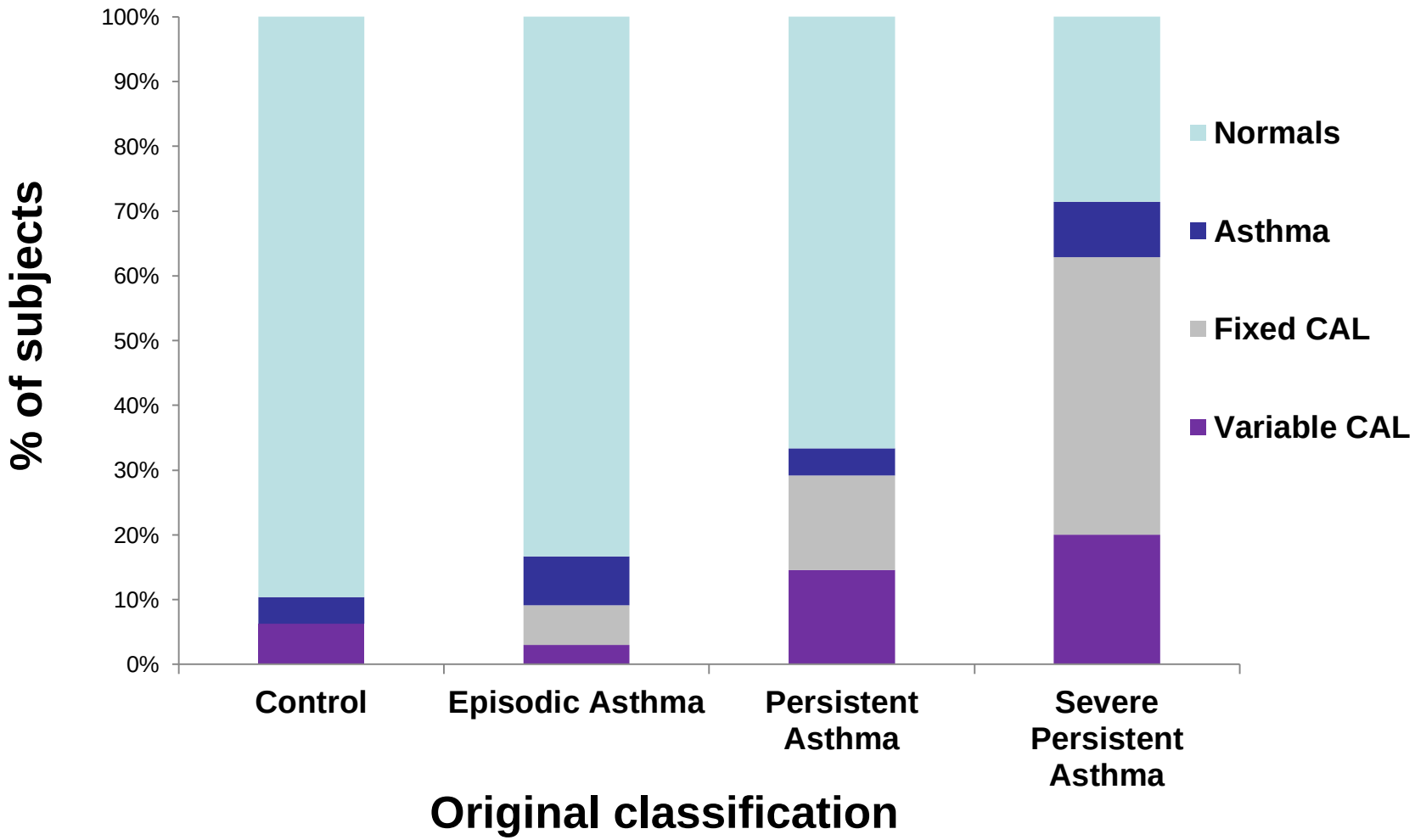
Tran H et al. ERS 2010.

Lung function over time by grouping at recruitment



Tran H et al. ERS 2010.

Lung function classification at 50 years



Tran H et al. ERS 2010.

Melbourne Epidemiological Study of Childhood Asthma (MESCA)

- Моделът и тежестта на астмата в детството предсказват белодробната функция в зряла възраст (50 г.).
- На 50 г., 23% от индивидите имат фиксирано ограничение на въздушния поток (65% от тях са с отрицателен БДТ).
- 52% от субектите с тежка персистираща астма са с фиксирано ограничение на въздушния поток.

Tran H et al. ERS 2010.

ХОББ като усложнение на астма може да бъде причинен от:

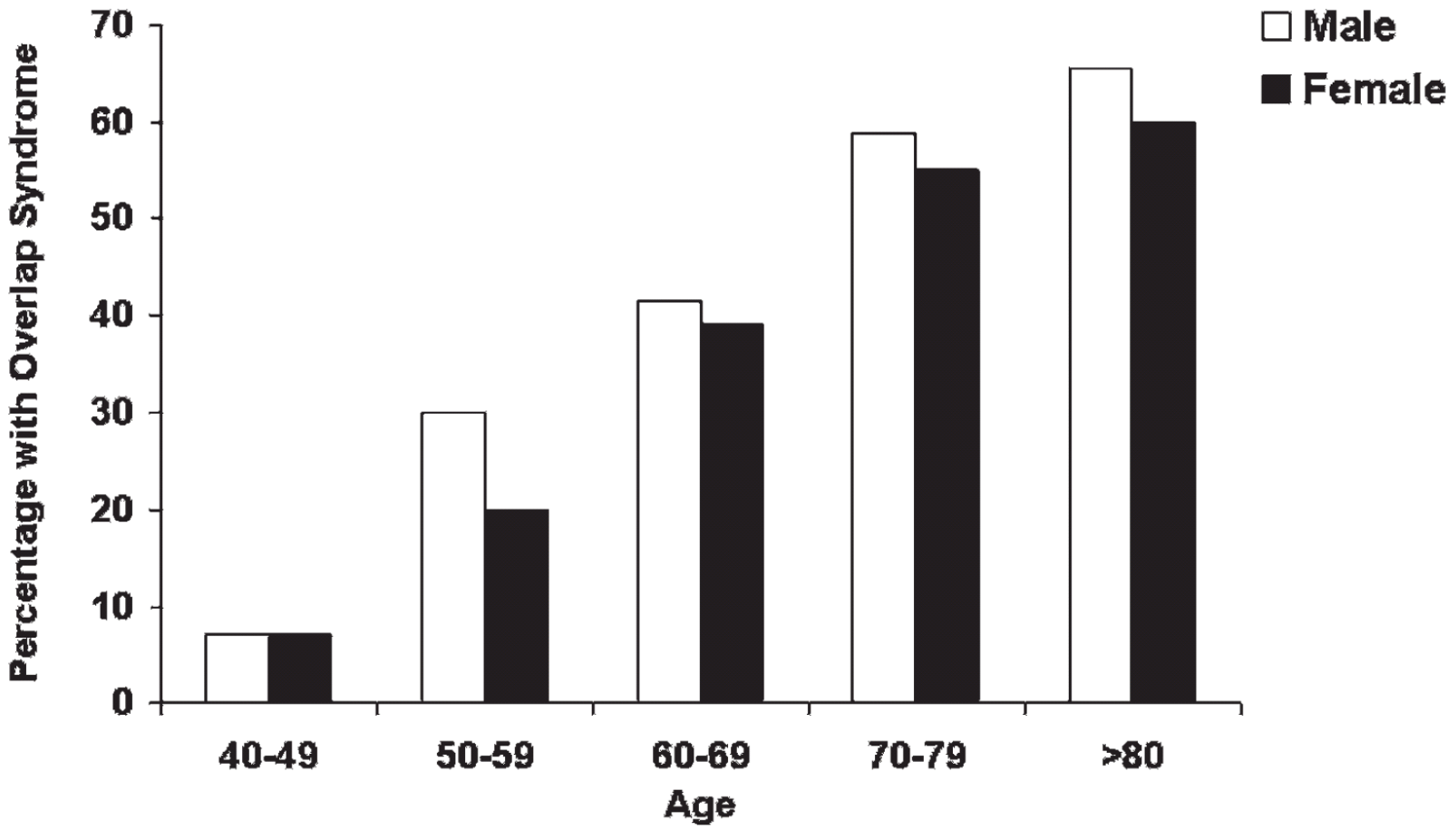
- незавършения растеж на белите дробове през детството
- от увеличената загуба на белодробна функция

Gibson PG et al. Lancet 2010;376:803-813.

Overlap между астма и ХОББ

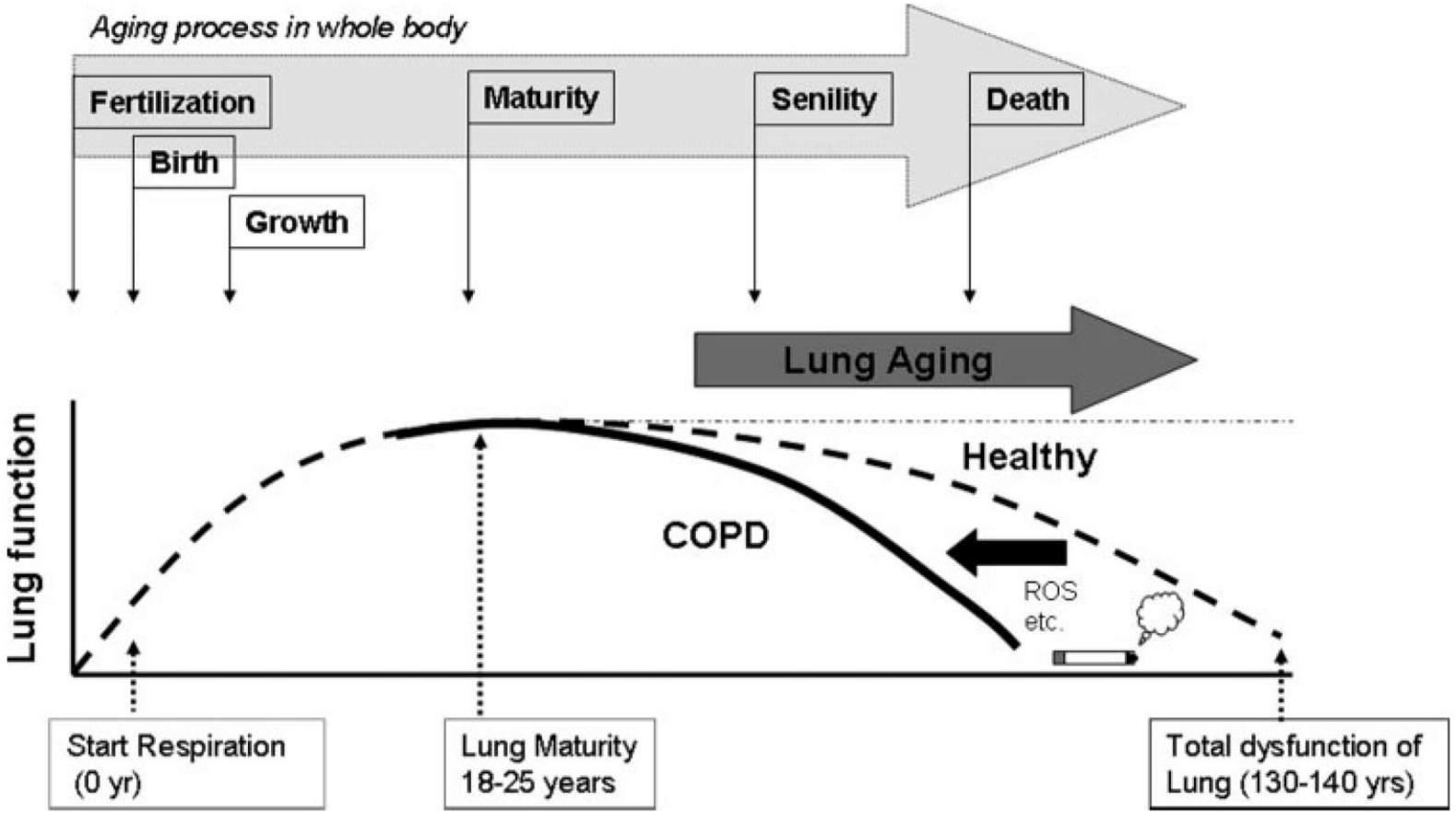
- Физиологичен overlap
- Възпалителен overlap
- Патоанатомичен overlap
- Генетичен overlap
- Тютюнопушене и астма
- Астма като рисков фактор за ХОББ
- Overlap синдром при възрастни

Процент възрастни (по пол) с ограничение на въздушния поток и overlap синдром



Soriano JB et al. Chest 2003;124:474-481.

Хипотеза за ускорено белодробно стареене



Ito K and Barnes P. Chest 2009;135:173-180

Спешна необходимост

Да се проведат проучвания върху групи пациенти с overlap на астма и ХОББ, за да се дефинира тяхното най-ефективно лечение. Тези групи трябва да включват:

- болни с астма, които пушат
- пациенти с астма, които развиват необратимо ограничение на въздушния поток
- непушачи, които развиват ХОББ

Да се уточнят подлежащите молекулярни механизми и генетичният субстрат на overlap синдрома между астма и ХОББ

Gibson PG and Simpson JL. Thorax 2009;64:728-735.





Is centrilobular emphysema the link to the Dutch hypotesis?

- Идентифицирани са мастните клетки в малките дихателни пътища в 27 бели дроба с centrilobular emphysema (CLE), 24 с panlobular emphysema (PLE) и 8 пушачи без емфизем (SNE) и 8 непушачи (NS).
- Мастните клетки в гладката мускулатура на малките дихателни пътища са сигнификантно по-високи при CLE (206±41 cells/mm2) в сравнение с PLE (104±21 cells/mm2; p=0.01), SNE (107±54 cells/mm2; p=0.05) и NS (105±27 cells/mm2; p=0.05).
- Степента на инфилтрация на гладката мускулатура с мастни клетки кореспондира със степента на бронхиалната хиперреактивност.

Ballarin A et al. Session 89. 741

Centriacinar and Panacinar Emphysema

