

# Systemové dôsledky chronickej obštrukčnej choroby pľúc a komorbidity

MUDr. Bohumil Matula

Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) je ochorenie charakterizované obmedzením prietoku vzduchu v dýchacích cestách, ktoré nie je celkom reverzibilné, je obvykle progresívne a asociované s abnormálnou zápalovou odpoveďou pľúc na vdychované častice a plyny, hlavne tabakový dym. Aj keď primárne postihuje pľúca, vyvoláva aj významné systémové dôsledky, hlavne malnutríciu a dysfunkciu kostrového svalstva, kardiovaskulárne ochorenia, osteoporózu, metabolický syndróm, depresiu a rakovinu pľúc. Spoločným menovateľom týchto prejavov môže byť systémový zápal.

**Kľúčové slová:** chronická obštrukčná choroba pľúc, fajčenie, systémový zápal, komorbidity.

## Systemic consequences of chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease characterized by airflow limitation that is not fully reversible. The airflow limitation is usually progressive and associated with an abnormal inflammatory response of the lungs to noxious particles and gases, particularly tobacco smoke. Although chronic obstructive pulmonary disease primary affects the lungs, it also produces significant systemic consequences, such as malnutrition and skeletal muscles dysfunction, cardiovascular diseases, osteoporosis, metabolic syndrome, depression and lung cancer. The systemic inflammation is probably the common factor of all these manifestations.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, tobacco smoking, systemic inflammation, comorbidities.

Via pract., 2009, 6 (9): 347–349

## Úvod

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) postihuje predovšetkým pľúca, ale vyvoláva aj **signifikantné systémové dôsledky** (1).

Hlavným rizikovým faktorom vzniku CHOCHP je fajčenie, ktoré je zároveň významným rizikovým faktorom vzniku mnohých chronických ochorení a rakoviny (2). Fajčenie spôsobuje zápal v pľúcach a systémový zápal, systémový oxidatívny stres, zmeny vo vazomotorickej funkcii a funkcii endotelu, ako i zvýšenie koncentrácií cirkulujúcich prokoagulačných faktorov (3, 4, 5). Systémový zápal vyvolaný fajčením môže spôsobiť aj chronické srdcové zlyhávanie, metabolický syndróm a iné chronické ochorenia, ktoré prispievajú ku klinickej manifestácii CHOCHP a komplikujú jej priebeh.

Pre asociáciu so širokou škálou systémových prejavov CHOCHP už nemôže byť považovaná za limitované ochorenie postihujúce iba pľúca a dýchacie cesty (2, 6).

Existujú **dve hlavné teórie**, ktoré sa snažia **vyvetliť asociáciu CHOCHP s ďalšími chronickými ochoreniami**:

- podľa prvej je to dôsledok rozšírenia (*spill-over*) zápalových a reparačných procesov z pľúc do celého organizmu, pričom CHOCHP zostáva v centre procesov;
- podľa druhej teórie je CHOCHP iba jedným z orgánových dôsledkov systémového zápa-

**Tabuľka 1.** Systémové prejavy a komorbidity CHOCHP (podľa 5).

Úbytok kostrového svalstva
Kachexia
Rakovina pľúc (malobunková, nemalobunková)
Pľúcna hypertenzia
Ischemická choroba srdca (dysfunkcia endotelu)
Chronické srdcové zlyhávanie
Osteoporóza
Normocytová anémia
Diabetes mellitus
Metabolický syndróm
Obštrukčné spánkové apnoe
Depresia

lu, ktorý sa prejavuje postihnutím viacerých orgánov (4, 5, 6).

Tieto dva prístupy majú pochopiteľne vplyv na hlavné cieľové zameranie liečby. Kým v prvom prípade sú intervencie cieleňé predovšetkým na ochorenie pľúc, v druhom prípade je hlavným terčom systémový zápal (5).

**Prehľad najvýznamnejších systémových dôsledkov a komorbidít CHOCHP** poskytuje tabuľka 1.

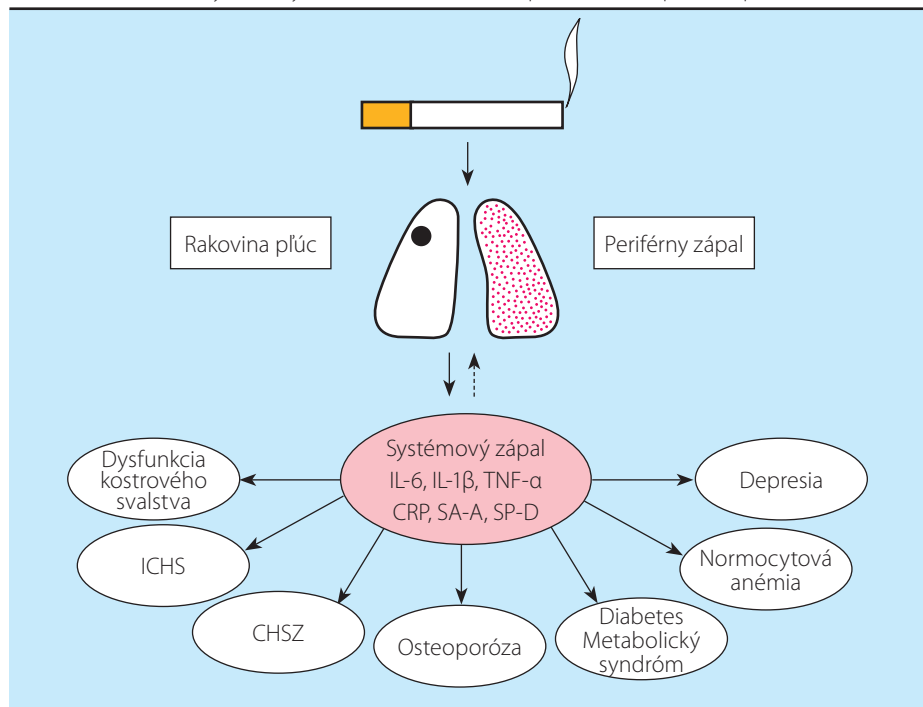
## Systémový zápal

**Hlavne u pacientov s pokročilou CHOCHP** sú zjavné **príznaky systémového zápalu**, ktorý je možné zaznamenať prostredníctvom zvýše-

**Tabuľka 2.** Hlavné zápalové markery pri CHOCHP (podľa 5).

<b>Cytokíny</b>
• Interleukin 6 (IL-6)
• Tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF – $\alpha$ )
• IL-1 $\beta$
• Chemokíny
• Adipokíny
<b>Proteíny akútnej fázy</b>
• C-reaktívny proteín (CRP)
• Fibrinogén
• Sérový amyloid A (SA-A)
• Surfaktanový proteín D (SP-D)
<b>Aktivované cirkulujúce bunky</b>
• Monocyty
• Neutrofilly
• Lymfocyty
• Natural killer bunky

nej hladiny cirkulujúcich cytokínov, chemokínov a proteínov akútnej fázy, ako i znakmi aktivácie viacerých druhov cirkulujúcich buniek (5). Tabuľka 2 poskytuje prehľad hlavných humorálnych a celulárnych markerov zápalu u pacientov s CHOCHP. Samotné fajčenie môže spôsobovať systémový zápal, ale nie je preň jediným vysvetlením, pretože u pacientov s CHOCHP sú prejavy systémového zápalu výraznejšie ako u fajčiarov bez CHOCHP (5). Mechanizmy vedúce k intenzívnejšiemu systémovému zápalu

**Obrázok 1.** Schéma systémových efektov a komorbidít pri CHOCHP (upravené podľa 5).

pri CHOCHP nie sú celkom objasnené a popri fajčení sa predpokladá spill-over zápalových procesov z pľúc a tkanivová hypoxia, hlavne v pokročilejších štádiách ochorenia (6).

Obrázok 1 ukazuje systémové prejavy a komorbidity pri CHOCHP v súvislosti s prejavmi systémového zápalu.

### Dysfunkcia kostrového svalstva a malnutrícia

**Porucha funkcie kostrových svalov a úbytok netukovej hmoty (fat-free mass)** patria **k najvýznamnejším systémovým prejavom CHOCHP**. U muža predstavuje svalová hmotu si 40 – 50 % celkovej telesnej hmoty (5). Svalová hmotu ubúda aj s vekom, čo sa nazýva sarkopénia. U pacientov s CHOCHP je prítomná atrofia kostrového svalstva, postihujúca špecificky svalové vlákna IIA/IIx (7). Svalová dysfunkcia prispieva k zníženej záťažovej kapacite a ovplyvňuje výskyt exacerbácií aj mortalitu pacientov s CHOCHP (5). Mechanizmus rozvoja svalovej dysfunkcie u pacientov s CHOCHP nie je celkom objasnený, ale významnou mierou sa na ňom podieľa inaktivita a dekonícia (5). Viaceré štúdie poukazujú na vplyv systémového zápalu na malnutríciu a dysfunkciu kostrového svalstva, k čomu prispieva aj oxidatívny stres, ktorého známky sú pri CHOCHP výraznejšie v pokoji, pri záťaži aj počas exacerbácií (5). Na druhej strane samotné kostrové svaly môžu tiež prispievať k systémovému zápalu (2,6). Základnou terapeutickou intervenciou je rehabilitácia a rekondícia, ktorá zlepšuje funkciu kostrového svalstva, zni-

žuje známky systémového zápalu i oxidatívneho stresu (8).

### Kardiovaskulárne ochorenia.

Srdce a pľúca sú veľmi úzko anatomicky a funkčne zviazané, preto je pochopiteľné, že porucha funkcie jedného orgánu ovplyvňuje funkciu druhého. Dysfunkcia ľavého srdca vedie k stáze a ovplyvneniu pľúcnych funkcií, naopak pľúcne parenchýmové ochorenia a hypoxémia vedú k redukcii a remodelácii vaskulárnej siete pľúc a k pľúcnej hypertenzii, kolísanie intertorakálnych tlakov ovplyvňuje funkciu ľavej komory (5).

### Pľúcna hypertenzia

Pľúcna hypertenzia pri CHOCHP je obvykle mierneho stupňa a vyskytuje sa predovšetkým v pokročilejších štádiách ochorenia. Menej často sa u pacientov s CHOCHP vyskytuje neprimerane závažná pľúcna hypertenzia (systolický tlak v artérii *pulmonalis* > 60 mmHg, stredný tlak > 35 mmHg), väčšinou u pacientov s výraznejšou hypoxémiou, bez hyperkapnie a výraznejšie redukovanou difúznou kapacitou pľúc (9). Na vzniku pľúcnej hypertenzie u pacientov s CHOCHP sa popri alveolárnej hypoxii môže podieľať aj dysfunkcia endotelu a systémový zápal (5, 10).

### Ateroskleróza a ischemická choroba srdca

CHOCHP a ischemická choroba srdca (ICHS) majú spoločné rizikové faktory (fajčenie) a vyskytujú sa veľmi často spolu (5). Viaceré štúdie

dokázali, že horšie pľúcne funkcie predstavujú nezávislý rizikový faktor vzniku kardiovaskulárnej morbidity a mortality aj po zohľadnení fajčenia (11, 12). Veľmi atraktívnym vysvetlením a spoločným mechanizmom CHOCHP a aterosklerózy je systémový zápal, ktorý by mohol byť hnacím mechanizmom oboch ochorení (5).

### Chronické srdcové zlyhávanie

Výskyt chronického srdcového zlyhávania (CHSZ) u pacientov s CHOCHP je horšie prebádaný pre prekryvanie príznakov (dyspnoe, intolerancia námahy...). Odlíšenie exacerbácie CHOCHP od srdcového zlyhávania môže uľahčiť využitie natriuretického peptidu (B-BNP, resp. NT-proBNP). Zhoršenie funkcie ľavej komory môže byť spôsobené hyperinfláciou a zníženým intratorakálnym objemom krvi, čo potvrdzujú aj priaznivé zmeny po objem redukujúcich operáciách pľúc u pacientov s emfyzémom (5). Hyperinflácia pľúc významne negatívne ovplyvňuje aj funkciu ľavej srdcovej komory pri fyzickej záťaži (13).

### Osteoporóza

Viaceré štúdie poukázali na neprimerane vysoký výskyt osteoporózy u pacientov s CHOCHP dokonca aj u ľahkých štádií (5). Pacienti s CHOCHP majú viaceré rizikové faktory pre vznik osteoporózy: vyšší vek, malá fyzická aktivita, fajčenie, malnutrícia, častá liečba vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov, alebo obdobia liečby systémovými steroidmi (5). Avšak i samotná CHOCHP predstavuje zvýšené riziko vzniku osteoporózy, čo môže byť tiež spojené so systémovým zápalom (5).

### Normocytová anémia

Posledné štúdie ukazujú, že anémia je prítomná asi u 15 – 30 % pacientov s CHOCHP (5). Väčšinou má obraz normocytovej, normochrómnej anémie, čo je charakteristické pre chronické ochorenia so systémovým zápalom a pravdepodobne je dôsledkom rezistencie na erytropoetín (5). Problémom zostáva jej terapeutické ovplyvnenie, pretože liečba erytropoetínom naráža na rezistenciu, suplementácia železa je sťažená nedostatočnou utilizáciou a navyše zvyšuje oxidatívny stres (5).

### Depresia

CHOCHP výrazne ovplyvňuje kvalitu života pacientov vrátane ich sociálnych väzieb, preto zvýšený výskyt depresie v tejto skupine pacientov nie je prekvapujúci. Klinicky relevantné depresívne symptómy boli pozorované u 10 – 80 %

pacientov s CHOCHP a výskyt závažných príznakov, ktoré vyžadovali intervenciu v 19 – 42 % (5). Mechanizmus vzniku depresie u pacientov s CHOCHP je pravdepodobne multifaktoriálny a môže sa na ňom podieľať aj systémový zápal, častejšia je však „reaktívna“ depresia na zhoršený zdravotný a celkový stav pacienta (5).

### Diabetes a metabolický syndróm

Riziko vzniku diabetu pri CHOCHP je 1,5 v 1,8-krát vyššie ako v bežnej populácii, a to aj u pacientov s ľahkým ochorením (5). Príčina nie je celkom objasnená a nedá sa vysvetliť vplyvom terapie inhalačnými alebo systémovými kortikosteroidmi, pretože aj pacienti s ľahkou CHOCHP, ktorí nikdy neužívali steroidy, majú diabetes častejšie (5). Je zaujímavé, že pacienti s bronchiálnou astmou napriek dlhodobému užívaniu uvedenej liečby nemajú vyššie riziko vzniku diabetu, čo pravdepodobne súvisí s rozdielnym typom zápalu (5). U pacientov s CHOCHP je častejší výskyt aj metabolického syndrómu, čo odráža asociáciu zhoršených pľúcnych funkcií s kardiovaskulárnymi ochoreniami a diabetom (14).

### Obštrukčné spánkové apnoe

Epidemiologické štúdie ukazujú, že asi 20 % pacientov s obštrukčným spánkovým apnoe (OSA) má CHOCHP a asi 10 % pacientov s CHOCHP má OSA nezávisle od štádia ochorenia (5). Je známe, že OSA je asociovaný so systémovým zápalom a oxidatívnym stresom (15).

### Rakovina pľúc

Rakovina pľúc sa u pacientov s CHOCHP vyskytuje 3 – 4-krát častejšie ako u fajčiarov bez CHOCHP (16). Riziko vzniku malobunkového a epidermoidného karcinómu pľúc je v porovnaní s adenokarcinómom výraznejšie (5). Predpokladá sa vplyv intenzívnejšieho zápalu a oxidatívneho stresu u pacientov s CHOCHP (5).

### Liečba CHOCHP a komorbidity

CHOCHP vzhľadom na systémové dôsledky a komorbiditu už nie je možné považovať iba za ochorenie pľúc (2, 6). Preto aj hodnotenie závažnosti ochorenia nemôže zohľadňovať iba pľúcne funkcie reprezentované jednoduchým spirometrickým vyšetrením, ale je **nevyhnutný komplexný pohľad** na ochorenie **s hodnotením pľúcnych funkcií vrátane hyperinflácie, stavu výživy a záťažovej kapacity** (17).

**Komorbidity významne ovplyvňujú aj mortalitu pacientov s CHOCHP**, ktorí zomierajú viac na iné ako respiračné príčiny – na kardiovaskulárne ochorenia (približne 25 %), rakovinu (predovšetkým rakovinu pľúc 20 – 33 %) a ďalšie príčiny (asi 30 %). Respiračné ochorenia, hlavne respiračné zlyhanie pri exacerbáciách, je príčinou úmrtia len asi v 4 – 35 % prípadov (2).

**V liečbe CHOCHP** sa v súčasnosti uplatňujú nefarmakologické aj farmakologické intervencie. Základom liečby je zanechanie fajčenia, pľúcna rehabilitácia a podpora fyzickej aktivity, inhalačná liečba krátko a predovšetkým dlho účinkujúcimi bronchodilatanciami, v pokročilejších štádiách inhalačné kortikosteroidy, dlhodobá oxygenoterapia a objem redukujúce operácie pľúc (1). Všetky tieto **intervencie** majú zároveň **aj potenciál ovplyvňovať systémový zápal** (6). Liečba CHOCHP môže **priaznivo ovplyvniť asociované kardiovaskulárne ochorenie**, ako sa to ukázalo v prípade inhalačných kortikoidov (18), a liečba asociovaných ochorení môže ovplyvniť mortalitu pacientov s CHOCHP, ako sa to ukázalo v prípade liečby statínmi (19). Špecifická liečba, ktorá bude cielene zameraná na potlačenie systémového zápalu, je zatiaľ hudbou budúcnosti, napriek tomu už dnes je potrebné pristupovať k CHOCHP ako ku komplexnému ochoreniu a cielene pátrať po pridružených ochoreniach (2).

### Záver

- Chronickú obštrukčnú chorobu pľúc už nie je možné považovať iba za ochorenie samotných pľúc.
- Má významné systémové prejavy a je asociovaná s mnohými ďalšími chronickými ochoreniami, predovšetkým poruchou výživy, úbytkom a poruchou funkcie kostrového svalstva, kardiovaskulárnymi ochoreniami, metabolickým syndrómom, osteoporózou, ako i rakovinou pľúc.
- Aj keď nie sú známe presné mechanizmy vzniku týchto prejavov a komorbidít, spoločným menovateľom môže byť systémový zápal. Lepšie pochopenie týchto mechanizmov môže v budúcnosti priniesť rozšírenie terapeutických intervencií, ktoré ovplyvnia nielen samotnú CHOCHP, ale i ostatné asociované chronické ochorenia.

### Literatúra

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention

of chronic obstructive pulmonary disease. 2006. Available from: <http://www.goldcopd.org>.

2. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 204–212.

3. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/anioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 50–60.

4. Gerhardtsson de Verdier M. The big three concept. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 800–805.

5. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestation and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165–1185.

6. Agusti A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systemic Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 478–483.

7. Gosker HR, Kubat B, Schaart G, van der Vusse GJ, Wouters EF, Schols AM. Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 280–285.

8. Puente-Maestu L, Tena T, Trascasa C, et al. Training improves muscle oxidative capacity and oxygenation recovery kinetics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Appl Physiol* 2003; 88: 580–587.

9. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189–194.

10. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 130: 326–333.

11. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Rnefrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996; 313: 711–715.

12. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. Lung Health Study Research Group. The effect of smoking cessation intervention on 14,5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233–239.

13. Vassaux C, Torre-Bouscoulet L, Zeineldine S, et al. Effects of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1275–1282.

14. Poulain M, Doucet M, Drapeau V, et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2008; 5: 35–41.

15. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008; 117: 2270–2278.

16. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, et al. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2005; 60: 570–575.

17. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1005–1012.

18. C-G. Löfdahl, D. S. Postma, N. B. Pride, J. Boe, and A. Thoren. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 1115–1119.

19. V. Soyseth, P. H. Brekke, P. Smith, and T. Omland. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 279–283.

### MUDr. Bohumil Matula

Špecializovaná nemocnica sv. Svorada  
Zobor

Kláštorská 134, 949 88 Nitra – Zobor  
[matula@sznabor.sk](mailto:matula@sznabor.sk)

