

PATOGENEZA HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

Miloš Filipović¹, Boris Đinđić² i Snežana Cekić³

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) je opstruktivni plućni poremećaj koji se karakteriše ograničenim ekspiratornim protokom vazduha kroz disajne puteve koje nije potpuno reverzibilno. Ovo ograničenje protoka vazduha je obično progresivno i udruženo sa abnormalnim inflamatornim odgovorom pluća na delovanje štetnih čestica i gasova (naročito onih koje se nalaze u duvanskom dimu). Inflamatorni proces koji je udružen sa HOBP karakteriše se povećanim brojem aktiviranih alveolarnih makrofaga, neutrofila, CD8⁺ citotoksičnih T limfocita, B limfocita, CD4⁺ T limfocita i oslobađanjem brojnih medijatora inflamacije (leukotrijena, citokina, faktora rasta, hemokina, oksidansa i proteaza). Hronična inflamacija dovodi do remodelovanja malih disajnih puteva sa opstrukcijom lumena zbog pojačane produkcije sluzi i zadebljanja zidova disajnih puteva usled edema i formiranja kolagena, što uzrokuje fibrozu i suženje disajnih puteva. Perzistentna inflamacija takođe, dovodi do destrukcije plućnog tkiva, gubitka veza između alveola i malih disajnih puteva i smanjenja elastične retraktilnosti pluća.

Iako primarno pogađa pluća, HOBP, takođe, proizvodi značajne sistemske posledice. *Acta Medica Medianae* 2006;45(1):73-81.

Ključne reči: bronhitis, emfizem, pušenje, proteaze, metaloproteaze, matriksa, oksidativni stres, alveolarni makrofag, neutrofil, citokin, mukocilijarni

Zavod za plućne bolesti u Nišu¹
Institut za patološku fiziologiju Medicinskog fakulteta u Nišu²
Institut za fiziologiju Medicinskog fakulteta u Nišu³

Kontakt: Miloš Filipović
18000 Niš, Srbija i Crna Gora
Tel.: 018/ 233-355
E-mail: milosfilip@yahoo.com

Uvod

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) vodeći je uzrok mortaliteta i morbiditeta u populaciji odraslih širom sveta. Globalna prevalencija ove bolesti se kreće između 4 i 10% (1). HOBP je peti po redu vodećih uzročnika smrti širom sveta. Imajući u vidu porast prevalencije i ograničene terapijske opcije smatra se da će do 2020. g. ova bolest zauzeti treće mesto na listi vodećih uzročnika mortaliteta (2). Karakteriše se ograničenim protokom vazduha kroz disajne puteve koji nije potpuno reverzibilan. Ovo ograničenje protoka vazduha je obično progresivno i udruženo sa abnormalnim inflamatornim odgovorom pluća na delovanje štetnih čestica i gasova (naročito onih koje se nalaze u duvanskom dimu).

Iako primarno pogađa pluća, HOBP takođe, proizvodi značajne sistemske posledice (3). HOBP obuhvata:

(a) hronični opstruktivni bronhitis sa fibrozom i opstrukcijom malih disajnih puteva i

(b) emfizem pluća, koji se anatomski definiše kao stanje pluća koje se karakteriše trajnim povećanjem vazdušnih prostora distalno od terminalne bronhiole bez izražene fibroze, destrukcijom plućnog parenhima, gubitkom elastične retraktilnosti pluća i zatvaranjem malih disajnih puteva.

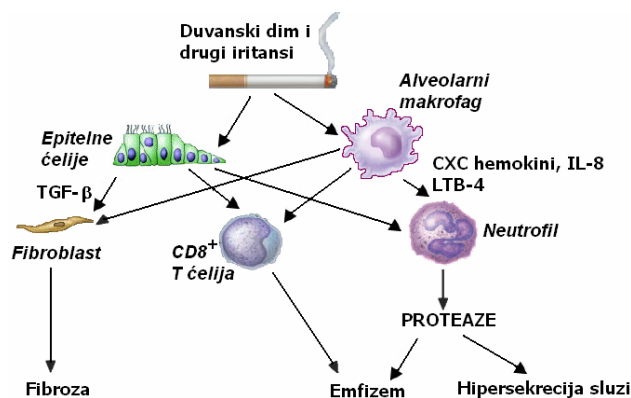
Hronični bronhitis definiše se kao prisustvo produktivnog kašlja (usled hipersekrecije sluzi) najmanje tri meseca godišnje u toku dve uzastopne godine i ne može se pripisati drugim plućnim ili srčanim uzrocima. Kod većine bolesnika sa HOBP prisutna su sva tri patološka mehanizma (hronični opstruktivni bronhitis, emfizem i stvaranje sluznih čepova) (4). Bolest nastaje kao rezultat interakcije faktora domaćina i faktora spoljašnje sredine. Najbolje dokumentovani faktor domaćina je teška hereditarna deficijencija α -1 antitripsina.

U glavne faktore spoljašnje sredine spadaju duvanski dim, prašina i hemikalije (isparenja, iritansi i dimovi) sa radnog mesta i aerozagađenje (5). Pušenje je najvažniji etiološki faktor koji dovodi do razvoja HOBP. Procenjuje se da 10-15% pušača razvija HOBP (6). Pušenje nepovoljno utiče na plućnu funkciju na nekoliko načina. Kod adolescenata koji počinju da puše pre završetka rasta dolazi do inhibicije maksimalnog razvoja pluća (7). Kod odraslih pušača stopa opadanja plućne funkcije brža je nego kod vršnjaka nepušača (8).

Drugi faktori (infekcije u ranom detinjstvu, malnutricija, niska porođajna težina) putem remećenja razvoja pluća povećavaju rizik za nastanak HOBP.

Mehanizmi nastanka bolesti

Prema trenutno važećim konceptima, smatra se da većina slučajeva HOBP nastaje kao rezultat ekspozicije štetnim inhalacionim česticama i gasovima (čiji je prototip duvanski dim), koji uzrokuju inflamaciju u donjim disajnim putevima, indukuju oštećenje tkiva, remete odbrambene mehanizme koji služe da ograniče destrukciju i remete reparacione mehanizme koji su u stanju da izvrše restauraciju strukture oštećenog tkiva. Oštećenje pluća nastaje kao posledica ekspozicije štetnim faktorima (duvanski dim sadrži brojne oksidanse i toksične komponente koje su u stanju da proizvedu direktno oštećenje) i rezultujućeg inflamatornog odgovora (9,10). Duvanski dim, takođe, pokreće inflamatorni odgovor koji obuhvata nekoliko mehanizama, uključujući: aktivaciju kompleksa, aktivaciju alveolarnih makrofaga i epitelnih ćelija disajnih puteva koje pojačano oslobađaju pro-inflamatorne medijatore (Slika 1).



Slika 1. Shematski prikaz uloge duvanskog dima i ćelija inflamacije u patogenezi HOBP (modifik. iz ref. 64)

Duvanski dim blokira regulatorne mehanizme koji vrše nishodnu regulaciju inflamacije. Kao rezultat, duvanski dim dovodi do nastanka karakterističnog inflamatornog odgovora u plućima sa nagomilavanjem makrofaga u malim disajnim putevima i neutrofila u mukoznim žlezdama, lumenu disajnih puteva i plućnom parenhimu (11,12,13). Aktivirane inflamatorne ćelije oslobađaju različite medijatore koji dovode do oštećenja plućnih struktura i održavanja neutrofilne inflamacije. Kao rezultat oštećenja, iz ekstracelularnog matriksa dolazi do oslobađanja hemotaktičkih peptida koji mogu da intenziviraju inflamatorni proces. Inflamacija je hronična i pojavljuje se u malim i velikim disajnim putevima, sa nastankom različitih morfoloških promena u tri plućna područja: hroničnog bronhitisa u centralnim (velikim) disajnim putevima, bronhiolitisa (bolest malih disajnih puteva) u perifernim disajnim putevima i emfizema u plućnom parenhimu (14).

Ćelije inflamacije

HOBP se karakteriše aktivacijom različitih tipova inflamatornih i strukturnih ćelija, pri čemu treba naglasiti da se inflamatorni proces odvija čak i kod bolesnika koji su prestali da puše (15). Značajno povećanje broja makrofaga, čiji medijatori imaju ključnu patogenetsku ulogu, prisutno je u disajnim putevima, plućnom parenhimu, bronho- alveolarnom lavatu i sputumu bolesnika sa HOBP. Takođe, makrofazi su lokalizovani na mestima destrukcije alveolarnih zidova kod bolesnika sa emfizemom pluća. Uočeno je postojanje korelacije između broja makrofaga u disajnim putevima i težine HOBP. Nakon aktivacije duvanskim dimom ove ćelije oslobađaju medijatore inflamacije, uključujući leukotrijen B₄ (LTB₄), slobodne kiseoničke radikale, TNF-α, IL-8, monocitni hemotaktički peptid-1 (MCP-1) i elastolitičke enzime (MMP-2, MMP-9, MMP-12, katepsin K, L, S i neutrofilnu elastazu preuzetu od neutrofilnih granulocita). LTB₄ ispoljava snažan efekat hemotaksije prema neutrofilima i nalazi se u povišenim koncentracijama u sputumu osoba sa HOBP. Povećan broj makrofaga kod pušača i bolesnika sa HOBP može biti rezultat povećanog regrutovanja monocita iz cirkulacije u odgovoru na delovanje monocit-selektivnih hemokina i usled produženog preživljavanja u tkivima. Kod pušača je preživljavanje makrofaga produženo verovatno usled povećane ekspresije anti-apoptičkog proteina Bcl-X_L (16). U sputumu i bronhoalveolarnom lavatu bolesnika sa HOBP nalazi se povećan broj aktiviranih neutrofila. Broj ovih ćelija neznatno je povišen u disajnim putevima i plućnom parenhimu, najverovatnije usled brzog prolaska kroz ove strukture. Neutrofilni proizvode serin proteaze, uključujući neutrofilnu elastazu, katepsin G i proteinazu-3, koje doprinose destrukciji alveola i hroničnoj hiperprodukciji sluzi od strane submukoznih žlezda i peharastih ćelija epitela disajnih puteva. Regrutovanje neutrofila u disajne puteve i plućni parenhim odvija se pod uticajem hemotaktičkih faktora (uključujući IL-8 i LTB₄). Preživljavanje neutrofila u respiratornom traktu produženo je usled delovanja citokina GM-CSF. Uloga ovih ćelija u HOBP nije dovoljno jasna. Broj neutrofila u bronhijalnim biopsatima i indukovanom sputumu koreliše sa težinom bolesti (16). Kod bolesnika sa HOBP prisutan je povećan broj limfocita, naročito CD8⁺ T ćelija u disajnim putevima, alveolarnim strukturama, krvnim sudovima i limfnim nodusima (17,18,19). Broj ovih ćelija koreliše sa obimom alveolarnog oštećenja i težinom bronhoopstrukcije. Uloga T ćelija u patofiziologiji HOBP nije poznata. Putem oslobađanja perforina, granzima-B i TNF-α, CD8⁺ T ćelije mogu da dovedu do citolize i apoptoze alveolarnih ćelija. T limfociti u HOBP ekspresuju CCR5 i CXCR3 hemokinske receptore koji se smatraju markerima T helper 1 (Th₁) ćelija (20). Eozinofili su prisutni, naročito tokom egzacerbacija, u zidu disajnih puteva, bronho- alveolarnom lavatu i indukovanom sputumu bolesnika sa HOBP (21). Kod bolesnika sa stabilnom HOBP ne uočava se degranulacija eozinofila u plućnom biopsatu, što

ukazuje na činjenicu da aktivacija eozinofila ne nastupa u odsustvu egzacerbacije bolesti (22). Podgrupa bolesnika sa eozinofilijom i aktivacijom mast ćelija predstavlja subtip HOBP koji povoljno reaguje na primenu glukokortiko-steroida (23,24). Epitelne ćelije disajnih puteva i alveola mogu biti značajan izvor medijatora inflamacije u HOBP. Nakon aktivacije duvanskim dimom ove ćelije proizvode inflamatorne medijatore, uključujući eikanoide, citokine (TNF- α , IL-1 β , GM-CSF i IL-8) i faktore rasta (npr. TGF- β koji pokreće proces lokalne fibroze) (16). Epitelne ćelije pojačano ekspresuju adhezioni molekul E-selektin, koji učestvuje u regrutovanju i adheziji neutrofila κ .

Citokini i hemokini

Smatra se da duvanski dim direktnim delovanjem pokreće oslobađanje citokina kod bolesnika sa HOBP, kod kojih je oslobađanje citokina veće u odnosu na asimptomatske pušače. Duvanski dim povećava oslobađanje TNF- α i IL-6 od strane alveolarnih makrofaga i IL-8 od strane epitelnih ćelija disajnih puteva. TNF- α je prisutan u visokim koncentracijama u sputumu bolesnika sa HOBP, naročito tokom egzacerbacija bolesti. Iako su makrofazi glavni izvor TNF- α , u njegovoj produkciji učestvuju i ostali tipovi ćelija, uključujući mastocite i epitelne ćelije. TNF- α vrši aktivaciju transkriptivnog faktora NF- κ B (nuklearni faktor- κ B) koji aktivira gen za IL-8 i dovodi do pojačanog oslobađanja ovog citokina od strane epitelnih ćelija disajnih puteva i neutrofila. TNF- α povećava ekspresiju adhezionog molekula ICAM-1 (intercelularni adhezioni molekul-1). S obzirom da je TNF- α prisutan u povišenim koncentracijama kod bolesnika sa HOBP koji pojačano gube telesnu težinu, smatra se da ovaj citokin ima ulogu u nastanku kaheksije kod teških oblika HOBP (24). Koncentracije GM-CSF povišene su naročito tokom egzacerbacija HOBP. Ovaj citokin ima ulogu u produženom preživljavanju neutrofila i pojačanju neutrofilne inflamacije (16). TGF- β , koji pokazuje pojačanu ekspresiju u malim disajnim putevima i alveolarnim epitelnim ćelijama, može dovesti do aktivacije i proliferacije fibroblasta sa nastankom peribronhiolarne fibroze (25). Određeni broj hemokina učestvuje u hemotaksiji i regrutovanju neutrofila, monocita i T ćelija u pluća bolesnika sa HOBP. U sputumu bolesnika sa HOBP prisutne su visoke koncentracije CXC hemokina, IL-8 koga proizvode makrofazi, neutrofili i epitelne ćelije disajnih puteva (25). IL-8 je selektivni hemotaktički faktor neutrofila i ima ulogu u aktivaciji neutrofila i eozinofila u disajnim putevima bolesnika sa HOBP. U bronho-alveolarnom lavatu bolesnika sa HOBP nalaze se povišene koncentracije CC-hemokina (MCP-1) koji je snažan hemotaktički faktor monocita. Epitelne ćelije disajnih puteva pokazuju povišenu ekspresiju CC-hemokina, MIP-1 α koji doprinosi aktivaciji makrofaga u HOBP (16).

Uloga oksidativnog stresa

Oksidativni stres nastaje u određenim tkivima ili organima kada dođe do pomeranja normalne ravnoteže između oksidanasa i antioksidanasa

u korist prvih, bilo zbog viška oksidanasa bilo zbog deplecije antioksidanasa. Postoji znatan broj dokaza o prisustvu dizbalansa između oksidanasa i antioksidanasa u HOBP i njegovom značaju u patogenezi ove bolesti. Markeri oksidativnog stresa su prisutni u tečnosti koja oblaže disajne puteve, izdahnutom vazduhu i urinu pušača i bolesnika sa HOBP. Vodonik peroksid (H_2O_2) i azot oksid (NO) predstavljaju direktne mere opterećenja oksidansima u vazдушnim prostorima pluća koje oslobađaju leukociti i epitelne ćelije. NO se koristi kao marker inflamacije u disajnim putevima. Koncentracije izomera prostaglandina, izoprostana F 2α -III, koji nastaje neenzimskom peroksidacijom arahidonske kiseline pomoću slobodnih radikala, povišene su u urinu bolesnika sa HOBP, naročito tokom egzacerbacija bolesti. Pluća su eksponirana oksidansima koji nastaju endogeno (oslobađaju ih fagociti) i egzogeno (duvanski dim i aerzagadenje) (26). Dobro razvijeni enzimski i neenzimski antioksidantni sistemi (glutathion, mokraćna kiselina, bilirubin, askorbinska kiselina i tokoferol) vrše zaštitnu funkciju ćelija od negativnog uticaja oksidativnog stresa (27).

Duvanski dim sadrži preko 6000 hemikalija, pri čemu treba naglasiti da i katran i gasna faza sadrže brojne slobodne radikale i druge oksidanse u visokim koncentracijama (28). Azot oksid (NO) je prisutan u duvanskom dimu u koncentracijama od 500 do 1000 ppm. NO reaguje brzo sa super oksidnim anjonom (O_2^-) i formira peroksininitrit ($ONOO^-$) koji generiše hidroksi radikale (OH^-), a sa peroksi radikalima NO daje peroksinitrite ($ROONO$). Radikali u katranu duvana pokazuju veću stabilnost i prvenstveno su organski. Veoma su efikasni helatori metala i mogu da vežu gvožđe, što doprinosi produkciji vodonik peroksida (H_2O_2). Slobodni radikali kiseonika i azota mogu da dovedu do oštećenja DNK, lipida i proteina što dovodi do disfunkcije i smrti ćelija, kao i oštećenja ekstracelularnog matriksa pluća. Polinezasićene masti i masne kiseline u ćelijskoj membrani predstavljaju glavne mete napada slobodnih radikala, pri čemu dolazi do peroksidacije lipida. Oksidativni stres doprinosi nastanku dizbalansa proteaza i antiproteaza putem inaktivacije antiproteaza (inaktivacija α -1 antitripsina, α 1AT i sekretornog inhibitora leuko-proteaza, SLPI) i direktne aktivacije metalo-proteinaza matriksa (MMP). H_2O_2 dovodi do direktne kontrakcije glatkih mišića disajnih puteva. Putem aktivacije transkriptivnog faktora, nuklearnog faktora- κ B (NF- κ B), slobodni radikali indukuju ekspresiju brojnih proinflamatornih gena, od kojih su za HOBP najvažniji geni za IL-8, TNF- α i MMP-9. Oksidativna inaktivacija histon diacetilaze 2 (HDAC2, funkcioniše kao kofaktor glukokortikosteroidima-izavane nishodne regulacije proinflamatornih gena) ima važnu ulogu jer doprinosi perzistenciji inflamatornog odgovora u HOBP (29,30). Smatra se da smanjena aktivnost HDAC2 u makrofazima doprinosi kortikosteroidnoj rezistenciji inflamatornog procesa u HOBP (31).

Uloga dizbalansa proteinaza- antiproteinaza

Različite proteinaze putem razlaganja komponenti vezivnog tkiva plućnog parenhima zna-

čajno utiču na nastanak emfizema. Smatra se da je elastin važna meta ovih enzima (pluća bolesnika sa emfizemom pokazuju smanjenu elastičnost, takođe, ovi bolesnici pojačano izlučuju dezmozin koji se oslobađa nakon razgradnje ukrštenih veza elastina). Posebno se ističe uloga neutrofilne elastaze (NE) s obzirom da kod bolesnika sa naslednom deficijencijom α 1-antitripsina (α 1-AT) dolazi do ranog razvoja emfizema. Prvi opis deficijencije α 1-AT dali su Laurell i Eriksson 1963. godine. Deficijencija α 1-antitripsina nasleđuje se kao autozomno ko-dominantni poremećaj (ekspresivane su obe forme molekula), pri čemu je identifikovano 120 alela (32). Najčešća mutacija koja uzrokuje tešku deficijenciju α 1-AT pojavljuje se u SERPINA1 genu (ranije poznat kao PI) koji je lociran na dugom kraku hromozoma 14 sa pojavom Z alela. Fenotipovi su klasifikovani pomoću kodirajućeg sistema u kome se nasleđeni aleli označavaju na osnovu brzine kojom migriraju prilikom gel-elektroforeze. Varijanta koje se kreće najbrže označava se slovom A (anodalna varijanta), dok je najsporija varijanta označena slovom Z. Normalni molekuli imaju srednju stopu migracije i označavaju se slovom M (engl. middle, srednji) dok se Z molekuli kreću najsporije. MM fenotip predstavlja osobe koje su homozigotne za normalni M alel, a ZZ predstavlja homozigotne osobe za Z alel i odgovoran je za 95% slučajeva teške α 1-AT deficijencije. Z alel je deficijentna varijanta, koja se karakteriše supstitucijom lizina glutamičkom kiselinom na poziciji 342 i udružena je sa veoma niskim nivoom α 1-AT (33). Nivo α 1-AT u serumu je veoma važan u određivanju koji su bolesnici pod rizikom da razviju kliničke karakteristike α 1-AT deficijencije i tako su aleli svrstani u četiri grupe:

1. *Normalni aleli* koji se karakterišu normalnim koncentracijama α 1-AT u serumu (20–53 μ mol/l).
2. *Deficijentni aleli* koji su udruženi sa koncentracijama α 1-AT < 20 μ mol/l.
3. *Nula varijante*, karakterišu se odsustvom cirkulišećeg α 1-AT usled transkriptivnih ili translacionih grešaka koje se pojavljuju tokom njegove sinteze.
4. *Disfunkcionalne varijante*, udružene sa normalnim koncentracijama α 1-AT u serumu ali sa poremećajem funkcije (npr. u F varijanti je smanjeno vezivanje za NE, dok u Pittsburgh varijanti, usled strukturnog poremećaja protein ne ispoljava antielastolitički efekat već služi kao inhibitor trombina usled čega je udružena sa hemoragičnom diatezom) (33).

Produkcija α 1-AT najvećim se delom odvija u jetri, a u pluća dospeva difuzijom iz cirkulacije. Lokalno ga produkuju makrofazi i bronhijalne epitelne ćelije. NE je proteolitička komponenta azurofilnih granula neutrofila, koja vrši razgradnju ne samo elastina, već i drugih komponenti vezivnog tkiva (34). Osim toga, NE je snažan, sekretagog mukusa submukoznih žlezda i peharastih ćelija i pokreća ekspresije IL-8 u epitelim ćelijama disajnih puteva. U normalnim uslovima, α 1-AT se preko reaktivne petlje, koja sadrži metionin, vezuje i vrši neutralizaciju NE. U odsustvu

dovoljnih količina glavnog inhibitornog enzima, α 1-AT, NE može da dovede do razgradnje plućnog parenhima sa nastankom panacinusnog emfizema. Osim antiproteazne uloge, α 1-AT ispoljava i brojne antiinflamatorne efekte, uključujući blokiranje proinflamatornih efekata humanog neutrofilnog peptida i regulaciju ekspresije proinflamatornih citokina kao što su TNF- α , IL-6, IL-8, MCP-1 i IL-1 β . Za razliku od patofiziologije emfizema koji je posledica izostanka inhibicije elastolize, disfunkcija jetre nastaje kao rezultat abnormalnog nakupljanja molekula α 1-AT u endoplazmatskom retikulumu hepatocita. Klinički se karakteriše ranom pojavom emfizema, bronhiektazijom, bolešću jetre (ciroza, hepatom, hronični hepatitis), zahvatanjem kože (panikulitis) i pojavom vaskulitisa (Wegenerova granulomatoza).

Brojna ispitivanja pokazuju da dizbalans proteinaza i antiproteinaza nastaje kao rezultat bilo povećane produkcije ili aktivnosti proteinaza bilo inaktivacije, odnosno smanjene produkcije antiproteinaza. Često je dizbalans posledica inflamacije indukovane inhalacijom štetnih agenasa. Na primer, makrofazi, neutrofili i epitelne ćelije disajnih puteva oslobađaju mešavinu proteinaza. Dizbalans može biti uzrokovan smanjenjem anti-proteinazne aktivnosti oksidativnim stresom (posledica inflamacije), duvanskim dimom i delovanjem drugih faktora rizika za nastanak HOBP.

Osim NE, u nastanku destrukcije plućnog parenhima mogu da učestvuju i druge proteinaze uključujući neutrofilni katepsin G, neutrofilnu proteinazu-3, makrofagne katepsine B, L i S i različite metaloproteinaze matriksa (naročito MMP-1- kolagenaza i MMP-9-gelatinaza B). Kod bolesnika sa emfizemom postoji povećana aktivnost MMP-9 u plućnom parenhimu i povećana ekspresija MMP-1 pneumocitima tipa II (35,36). Tokom razlaganja komponenti ekstracelularnog matriksa (ECM), koji se odvija delovanjem MMP, dolazi do oslobađanja hemotaktičkih fragmenata koji privlače inflamatorne ćelije u oštećeno tkivo pluća. Razlaganjem ECM oslobađaju se hemokini koji se nalaze vezani za komponente ECM. Nekoliko tipova MMP utiče na aktivnost hemokina i proinflamatornih citokina: MMP-9 povećava aktivnost IL-8, a MMP-7 i MMP-12 aktiviraju latentni oblik TNF- α na površini makrofaga (37).

Hronični bronhitis

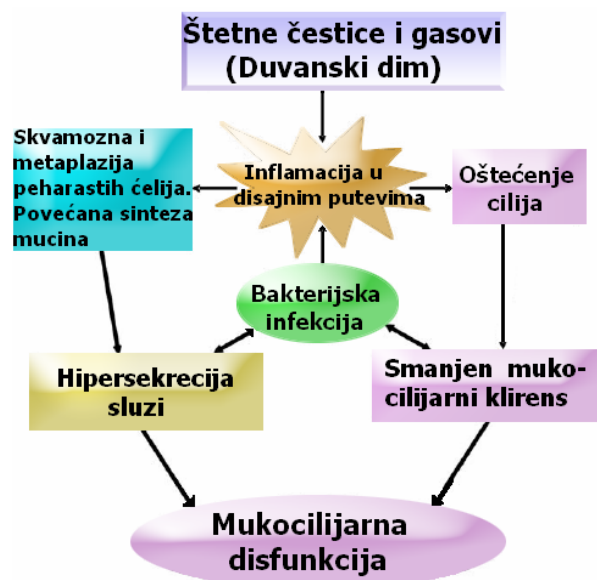
Kašalj i produkcija sputuma, koji predstavljaju glavne karakteristike hroničnog bronhitisa, manifestacije su nespecifičnog odgovora disajnih puteva na delovanje toksičnih čestica i gasova u duvanskom dimu. Inflamacija koja je udružena sa hroničnim bronhitisom prisutna je u epitelu centralnih disajnih puteva (traheja, bronhije i bronhiole čiji je unutrašnji dijametar veći od 4 mm) odakle se preko žlezdanih duktusa širi u sluzne žlezde disajnih puteva (38). Inflamacija je udružena sa povećanom produkcijom sluzi, poremećajem mukocilijarnog klirensa i oštećenjem epitelne barijere disajnih puteva. U inflamatornom procesu učestvuju ćelije nespecifi-

čnog (makrofazi) i adaptivnog imunskog odgovora (CD8⁺ T ćelije) domaćina.

Hronični bronhitis je, takođe, udružen sa povećanjem bronhijalnih mukusnih žlezda i zadebljanjem bronhijalnog zida koje je posledica povećane depozicije elemenata vezivnog tkiva (39).

Hipersekrecija sluzi

Neutrofilna elastaza, slobodni kiseonički radikali, IL-4, IL-6, TNF- α , endotoksin, sumpor dioksid, holinergička i tahikinergička nervna aktivacija predstavljaju snažne pokretače sinteze i sekrecije mucina u disajnim putevima (40,41,42). Kod osoba sa HOBP normalan trepljasti epitel biva zamenjen peharastim ćelijama i u težim oblicima bolesti skvamoznom metaplazijom, što dovodi do poremećaja mukocilijarnog klirensa. Duvanski dim i druge štetne čestice i gasovi, uključujući industrijsko aerogađenje, predstavljaju pokretačke faktore koji su udruženi sa hipertrofijom submukoznih žlezda, povećanjem broja peharastih ćelija i hipersekrecijom sluzi u disajnim putevima (oko 100 ml dnevno) (43,44,45). Aktivacija signalnog puta epidermalnog faktora rasta (engl. epidermal growth factor, EGF) različitim ligandima (uključujući, EGF i transformišući faktor rasta- α , engl. transforming growth factor- α , TGF- α) ili transaktivacijom oksidansima može da rezultira diferencijacijom peharastih ćelija. Ove anatomske promene udružene su sa poremećajem ekspresije mucinskih gena što ima za posledicu produkciju velike količine viskozne sluzi izmenjenog sastava (kod bolesnika sa HOBP mucini pokazuju manji aciditet sa poremećajem glikozilacije, što može da utiče na viskoznost sluzi) (46).



Slika 2. Shematski prikaz mehanizama odgovornih za poremećaj mukocilijarnog klirensa u HOBP

Mali disajni putevi

Poremećaj mukocilijarnog klirensa omogućuje akumulaciju respiratornih patogena (npr. Haemophilus influenzae) što dovodi do infekcija

respiratornog trakta, koje su česte kod bolesnika sa HOBP (47). Bakterijsko oštećenje disajnih puteva dovodi do daljeg gubitka cilijarnih ćelija, što pogoršava postojeći poremećaj mukocilijarnog klirensa (Slika 2).

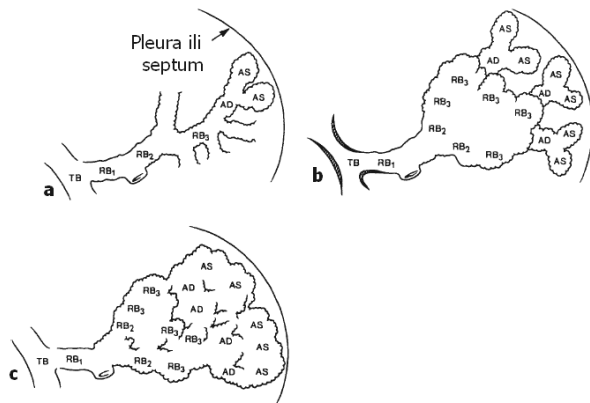
Glavno mesto opstrukcije u HOBP nalazi se u perifernim (malim) disajnim putevima (bronhije i bronchiole, čiji je unutrašnji prečnik manji od 2 mm) (48). Inflamatorni infiltrat zida disajnih puteva zdravih pušača i osoba sa blagim oblikom HOBP najvećim delom sačinjavaju CD8⁺, CD4⁺ T limfociti, B ćelije i makrofazi, dok u inflamatornom infiltratu osoba sa teškim oblikom HOBP dominiraju aktivirani neutrofilni. Prisustvo bronhoopstrukcije kod osoba sa blagim i srednje teškim oblikom HOBP udruženo je sa relativno niskim brojem mononuklearnih ćelija koje infiltruju zid malih disajnih puteva i povećanjem komponenti koje sačinjavaju tzv. remodelovanje disajnih puteva (fibroza i hipertrofija glatkih mišića) (49). Ove promene (fibroza, inflamacija i hipertrofija glatkih mišića) putem povećanja debljine zida disajnog puta dovode do razdvajanja normalnog peribronhijalnog vezivnog tkiva od retraktilnih sila alveola što ima za posledicu povećanu sklonost ka nastanku kolapsa malih disajnih puteva. Peribronhijalna fibroza (akumulacija fibroblasta i miofibroblasta i ekstracelularnog vezivno- tkivnog matriksa), koja karakteriše male disajne puteve u HOBP, odgovorna je za fiksnu bronhoopstrukciju koja je prisutna kod bolesnika sa srednje teškim i teškim oblikom bolesti (50). Epitelne ćelije disajnih puteva proizvode TGF- β koji putem aktivacije i konverzije fibroblasta u miofibroblaste dovodi do pojačane depozicije fibrotičnog ekstracelularnog matriksa, koji se kao i većina ožiljaka sužava. Ovaj proces, koji se odigrava cirkumferentno oko disajnog puta, neminovno dovodi do njegovog suženja.

Plućni parenhim

Emfizem pluća se anatomske definiše kao stanje pluća koje se karakteriše trajnim povećanjem vazdušnih prostora distalno od terminalne bronchiole bez izražene fibroze, destrukcijom plućnog parenhima, gubitkom elastične retraktilnosti pluća i zatvaranjem malih disajnih puteva. Najvažnija komponenta definicije emfizema odnosi se na destruktivni proces. Primarni mehanizam destrukcije plućnog parenhima i kod HOBP koja je nastala kao posledica pušenja i u deficienciji α 1-antitripsina je dizbalans endogenih proteinaza i antiproteinaza u plućima. Još jedna od posledica inflamacije, oksidativni stres, može da doprinese procesu destrukcije plućnog parenhima. Zavisno od toga kako je došlo do destrukcije acinusa, emfizem se konvencionalno klasifikuje u dva tipa: 1. centroacinusni (centrolobularni) emfizem nastaje kao rezultat dilatacije i destrukcije respiratornih bronhiola, pri čemu područje emfizema okružuje normalni plućni parenhim i 2. panacinusni (panlobularni) emfizem u kome je čitav acinus uniformno zahvaćen (Slika 3).

Centro-acinunsi emfizem je najčešći oblik emfizema koji se sreće kod pušača. Lezije su češće locirane u gornjim područjima pluća, pri čemu spajanjem odvojenih lezija mogu da nastanu veće šupljine.

Centroaciniunsi emfizem je najčešći oblik emfizema koji se sreće kod pušača. Lezije su češće locirane u gornjim područjima pluća, pri čemu spajanjem odvojenih lezija mogu da nastanu veće šupljine.



Slika 3. Shematski prikaz različitih tipova emfizema u odnosu na acinusnu arhitekturu pluća a. Normalni acinus b. Centroaciniunsi emfizem u kome su prvenstveno zahvaćene respiratorne bronhiole, dok su alveolarni duktusi i alveole normalni c. Panaciniunsi emfizem u kome postoji destruktivno povećanje svih vazdušnih prostora distalno od terminalne bronhiole i acinus je manje ili više uniformno zahvaćen. TB= Terminalna bronhiola. RB1- 3 = Respiratorne bronhiole; AD = Alveolarni duktus; AS = Alveole

Kod pušača mogu da se razviju i panaciniunsi i centroaciniunsi emfizem (51). Panaciniunsi emfizem javlja se relativno rano i obično je udružen sa deficijencijom α 1-antitripsina. Promene u ovom tipu emfizema su češće locirane u donjim nego u gornjim lobusima i obuhvataju destruktivnu alveolarnih zidova, uglavnom uniformno (zahvaćeni su alveolarni duktusi i alveole distalno od terminalne bronhiole) (51).

Patofiziologija bronhoopstrukcije

Opstrukcija protoka vazduha tokom ekspirijuma predstavlja ključnu fiziološku karakteristiku HOBP. Ova opstrukcija je primarno ireverzibilna sa malom reverzibilnom komponentom. Ireverzibilna komponenta je rezultat remodelovanja (fibroze i opstrukcije) malih disajnih puteva, koja dovodi do fiksne bronhoopstrukcije i porasta otpora u disajnim putevima (52,53). Glavno mesto bronhoopstrukcije u HOBP nalazi se u malim disajnim putevima. U plućima zdravih osoba oko 75% ukupnog otpora donjih disajnih puteva je locirano u centralnim disajnim putevima čiji je unutrašnji dijametar veći od 2 mm, dok je 25% otpora locirano u malim disajnim putevima (54). S obzirom da svega 50% ukupnog otpora merenog u nivou usne duplje pripada disajnim putevima ispod larinksa, udeo otpora u malim disajnim putevima još je niži i iznosi oko

10- 15% ukupnog otpora u disajnim putevima. Međutim, postoji široki konsenzus da su mali disajni putevi glavno mesto opstrukcije u HOBP. U mehanizme koji doprinose povećanju otpora u perifernim disajnim putevima bolesnika sa HOBP spadaju:

1. Gubitak elastičnosti i destrukcija alveolarnih veza disajnih puteva malih disajnih puteva što rezultira gubitkom podrške i zatvaranjem malih disajnih puteva tokom ekspirijuma.

2. Suženje malih disajnih puteva kao rezultat infiltracije ćelijama inflamacije (makrofazi, neutrofili i limfociti) i strukturnih promena (povećanje mase glatkih mišića i fibroze ispod epitela i peribronhijalno).

3. Suženje malih disajnih puteva čepovima mukusa (55).

Ova tri mehanizma međusobno reaguju i mogu biti izazvani pušenjem i udisanjem štetnih čestica i gasova, ali udeo svakog od njih može da varira od osobe do osobe. Suženje malih disajnih puteva dovodi do hiperinflacije pluća, koja nisu u stanju da se prazne, što se klinički manifestuje dispnejom na napor, koja sa progresijom bolesti biva prisutna i u toku mirovanja.

Bronhoopstrukcija se najbolje određuje pomoću spirometrije i ima ključnu ulogu u dijagnozi i terapiji bolesti. Forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi (FEV₁) i forsirani vitalni kapacitet (FVC) predstavljaju esencijalne parametre za dijagnozu i praćenje HOBP. Sa progresijom bolesti (povećanje debljine zida disajnih puteva, gubitak alveolarnih veza i gubitak elastične retraktibilnosti pluća) dolazi do pada vrednosti FEV₁ i FVC. Pad vrednosti FEV₁/ FVC je veoma često prvi znak koji pokazuje razvoj bronhoopstrukcije. Vrednosti FEV₁ sa godinama opadaju, ali je stopa opadanja kod bolesnika sa HOBP brža nego kod zdravih osoba (56).

Sistemske efekte

HOBP je udružena sa sistemskim efektima koji ispoljavaju značajan negativan uticaj na kvalitet života obolelih. U ove sistemske efekte spadaju opšta slabost i sklonost ka razvoju kardiovaskularnih bolesti (57,58). Slabost skeletnih mišića je posledica kombinovanog delovanja hronične hipoksije, inaktivnosti, dispneje koja je izražena naročito tokom napora i steoridne miopatije koja nastaje kao rezultat terapije glukokortikosteroidima (69). Smatra se da povišeni nivoi cirkulišućeg TNF- α , koji su udruženi sa značajnim gubitkom telesne težine bolesnika sa HOBP, pokreću proces apoptoze skeletnih mišića (60). Inflamatorni proces u plućima dovodi do povećanog rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja. Produkcija proinflamatornih citokina u plućima (TNF- α i GM-CSF) može dovesti do vaskularnog oštećenja i leukocitoze što utiče na progresiju ateroskleroze. Kod bolesnika sa HOBP postoje povišeni nivoi C- reaktivnog proteina (poznati faktor rizika za razvoj ateroskleroze krvnih sudova) (58). Inflamacija u plućima takođe, dovodi do povišenog nivoa cirkulišućeg IL- 6, koji uzrokuje hiperkoagulabilnost kroz indukciju produkcije fibrinogena i može da predisponira

nastanak trombotičnih komplikacija (61). Putem aktivacije autonomnih refleksa, plućna inflamacija može da dovede do nestabilnosti srčanog ritma.

Pušenje, smanjena fizička aktivnost, način ishrane i terapija glukokortikosteroidima, faktori su koji doprinose razvoju osteoporoze kod bolesnika sa HOBP.

Patofiziologija akutnih egzacerbacija HOBP

Akutne egzacerbacije HOBP definišu se kao pojačanje simptoma (dispneje, kašlja, produkcije sputuma i purulencije sputuma) čiji je intenzitet znatno jači u odnosu na svakodnevnu varijabilnost (62). Po definiciji je potrebno da pojačani simptomi traju duže od 24^h ali kraće od dve nedelje (63). Kliničkim ispitivanjem, važno je isključiti druge kliničke entitete koji se mogu manifestovati na sličan način, uključujući pneumoniju, kongestivnu srčanu insuficijenciju, infekciju gornjih disajnih puteva i neredovno korišćenje propisane terapije.

Smatra se da pojačanje inflamacije u disajnim putevima ima glavnu ulogu u patogenezi akutnih egzacerbacija.

Akutno povećanje stepena inflamacije u disajnim putevima dovodi do nastanka edema zida disajnih puteva, povećanja bronhijalnog tonusa, pojačane produkcije mukusa što može dovesti do pogoršanja odnosa ventilacija/perfuzija i stepena bronhoopstrukcije u već obolelim plućima. Ove promene se klinički manifestuju simptomima koji su karakteristični za egzacerbacije HOBP, uključujući pogoršanje dispneje, kašlja, gasne razmene i pojačanu produkciju sputuma, koji je žilaviji i purulentnog izgleda. Različiti infektivni i neinfektivni faktori mogu da pokrenu akutno povećanje stepena inflamacije u disajnim putevima bolesnika sa HOBP. Ekspozicija česticama i gasovima aerozagađenja može da bude odgovorna za pokretanje inflamacije u disajnim putevima. Infektivni agensi (virusi, bakterije i atipični uzročnici) odgovorni su za nastanak i do 80% akutnih egzacerbacija.

Literatura

- Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest* 2003; 123:1684-92.
- Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004; 364:613-20.
- Celli BR, MacNee W, Agusti A. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46.
- Barnes PJ. New treatments for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1: 217-22.
- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Risk Factors. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:20-5.
- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ*. 1977; 1:1645-8.
- Gold DR, Wang X, Wypij D. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med* 1996; 335: 931-7.
- Sherrill DL, Lebowitz MD, Knudson RJ, Burrows B. Smoking and symptom effects on the curves of lung function growth and decline. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 144: 17-22.
- Rennard S. Pathophysiological mechanisms of COPD. *Eur Respir Rev* 1997; 7: 206-10.
- Rennard SI, Daughton DM. Cigarette smoking and disease. In: Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, et al, eds. *Textbook of Pulmonary Diseases*. New York, NY: McGraw Hill; 1997: 697-708.
- Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB, Div M. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1974; 1: 755-758.
- Saetta M, Turato G, Facchini FM. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1633-9.
- Thompson AB, Daughton D, Robbins RA. Intraluminal airway inflammation in chronic bronchitis: characterization and correlation with clinical parameters. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1527-37.
- Cosio Piqueras MG, Cosio MG. Disease of the airways in chronic obstructive pulmonary disease *Eur Respir J* 2001; 18: S41-S49.
- Rutgers SR, Postma DS, ten Hacken NH. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. *Thorax* 2000; 55: 12-8.
- Barnes PJ. New concepts in chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Med* 2003; 54: 113-29.
- O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8⁺ T lymphocytes with FEV1. *Am J Crit Care Med* 1997; 155:852-7.
- Saetta M, Baraldo S, Corbino L. CD8⁺ positive cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:711-717.
- Saetta M, Baraldo S, Turato G. Increased proportion of CD8⁺ T-lymphocytes in the paratracheal lymph nodes of smokers with mild COPD. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20: 28-32.
- Grumelli S, Corry DB, Song LZ. An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. *Plos Med* 2004; 1:8.
- Rutgers SR, Timens W, Kaufmann HF. Comparison of induced sputum with bronchial wash, bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies in COPD. *Eur Respir J* 2000; 15: 109-15.
- Lacoste JY, Bousquet J, Chanez P. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 1993; 92: 537-48.
- Louis RE, Cataldo D, Buckley MG. Evidence of mastcell activation in a subset of patients with eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 20:325-31.

24. Brightling CE, Monteiro W, Ward R. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1480–5.
25. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 18: S50–S59.
26. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. The Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341–57.
27. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr* 1996; 6: 33–50.
28. MacNee W. Oxidants/ antioxidants and COPD. *Chest* 2000; 117: S303–S317.
29. Ito K, Hanazawa T, Tomita K. Oxidative stress reduces histone deacetylase 2 activity and enhances IL-8 gene expression: role of tyrosine nitration. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315: 240–5.
30. Ito K, Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid receptor recruitment of histone deacetylase 2 inhibits interleukin-1 β -induced histone H4 acetylation on lysines 8 and 12. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 6891–903.
31. Ito K, Lim S, Caramori G. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. *FASEB J* 2001; 15: 1100–2.
32. Brantly M, Nukiwa T, Crystal RG. Molecular basis of alpha 1- antitrypsin deficiency. *Am J Med* 1988; 84: 13–27.
33. American Thoracic Society/ European Respiratory Society Statement. Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha 1- antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 818–900.
34. Ogushi F, Fells GA, Hubbard RC. Z- type alpha1-antitrypsin is less competent than M1-type alpha-1 antitrypsin as an inhibitor of neutrophil elastase. *J Clin Invest* 1987; 80: 1366–74.
35. Imai K, Dalal SS, Chen ES. Human collagenase (matrix metalloproteinase-1) expression in the lungs of patients with emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 786–91.
36. Ohnishi K, Takagi M, Kurokawa Y. Matrix metalloproteinase-mediated extracellular matrix protein degradation in human pulmonary emphysema. *Lab Invest* 1998; 78: 1077–87.
37. Parks WC, Wilson CL, Lopez- Boado YS. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 617–29.
38. Saetta M, Turato G, Facchini FM. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1633–9.
39. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709–21.
40. Rogers DF. Mucus pathophysiology in COPD: differences to asthma, and pharmacotherapy. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55: 324–32.
41. Kim S, Nadel JA. Role of neutrophils in mucus hypersecretion in COPD and implications for therapy. *Treat Respir Med* 2004; 3: 147–59.
42. Takeyama K, Dabbagh K, Jeong SJ. Oxidative stress causes mucin synthesis via transactivation of epidermal growth factor receptor: role of neutrophils. *J Immunol* 2000; 164: 1546–52.
43. Aikawa T, Shimura S, Sasaki H, et al. Morphometric analysis of intraluminal mucus in airways in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 477–82.
44. Mullen JB, Wright JL, Wiggs BR. Structure of central airways in current smokers and ex-smokers with and without mucus hypersecretion: relationship to lung function. *Thorax* 1987; 42: 843–8.
45. Wanner A. The role of mucus in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990; 97: 11–5.
46. Davies JR, Hovenberg HW, Linden CJ. Mucins in airway secretions from healthy and chronic bronchitic subjects. *Biochem J* 1996; 313: 431–39.
47. Sethi S. Bacterial infection and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2000; 117: 286–91.
48. Yanai M, Sekizawa K, Ohru T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol* 1992; 72: 1016–23.
49. Saetta M, Di Stefano A, Turato G. CD8⁺ T lymphocytes in the peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 822–6.
50. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S. The nature of small airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645–53.
51. Kim WD, Eidelman DH, Izquierdo JL. Centrilobular and panlobular emphysema in smokers. Two distinct morphologic and functional entities. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1385–90.
52. Matsuba K, Wright JL, Wiggs BR. The changes in airway structure associated with reduced forced expiratory volume in one second. *Eur Respir J* 1989; 2: 834–9.
53. Kemeny DM, Vyas B, Vukmanovic-Stejic M. CD8⁺ T cell subsets and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S33–S37.
54. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airways obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968; 278: 1355–60.
55. Barnes PJ. Small Airways in COPD. *N Engl J Med* 2004; 350: 2635–7.
56. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Risk Factors. NHLBI/ WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 28–44.
57. Ashley F, Kannel WB, Sorlie PD, Masson R. Pulmonary function: relation to aging, cigarette habit, and mortality. *Ann Intern Med* 1975; 82: 739–45.
58. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514–9.
59. Decramer M, de Bock V, Dom R. Functional and histologic picture of steroid- induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1958–64.
60. Agusti AG, Sauleda J, Miralles C. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 485–9.
61. Debigare R, Marquis K, Cote CH. Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest* 2003; 124: 83–9.
62. Rodriguez- Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117: S398–S401.
63. Sethi S, File T Jr, Dagan R. Acute exacerbations of chronic bronchitis: diagnosis and therapy. *J Respir Dis* 2003; 24: 257–63.
64. Barnes PJ. New approaches to COPD. *Eur Respir Rev* 2005; 14: 2–11.

PATHOGENESIS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Milos Filipovic, Boris Djindjic and Snezana Cekic

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an obstructive pulmonary disorder which is characterized by limitation of expiratory airflow that is not fully reversible. The airflow limitation is usually progressive and is associated with an abnormal inflammatory response of the lungs to noxious particles or gases, primarily caused by cigarette smoking. The inflammatory process associated with COPD is characterized by increased number of activated alveolar macrophages, neutrophils, CD8+ cytotoxic T lymphocytes, B lymphocytes and CD4+ T lymphocytes, and the release of numerous inflammatory mediators (leukotrienes, cytokines, growth factors, chemokines, oxidants and proteases). Chronic inflammation causes remodeling of the small airways with the luminal obstruction due to increased mucus production and thickened walls due to edema and collagen formation that cause fibrosis and narrowing of small airways. Persistent inflammation also leads to destruction of lung tissue, loss of alveolar attachment to the small airways, and decreased lung elastic recoil. Although COPD affects the lungs, it also produces significant systemic consequences. *Acta Medica Medianae 2006:45(1):73-81.*

Key words: *bronchitis, emphysema, cigarette smoking, protease, matrix metalloproteinases, oxidative stress, alveolar macrophage, neutrophil, cytokine, mucociliary*