

Najnowsze wytyczne postępowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc na rok 2019/2020 – GOLD 2019/2020

Część I. Epidemiologia, etiologia, rozpoznanie

The latest guidelines for chronic obstructive pulmonary disease for a year 2019/2020 – GOLD E2019/2020

Part I. Epidemiology, etiology, diagnosis

Sylvia Kałucka

Zakład Higieny i Promocji Zdrowia, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest jedną z najczęściej występujących przewlekłych chorób układu oddechowego. W artykule przedstawiono najnowsze doniesienia na podstawie GOLD 2019 i 2020 dotyczące epidemiologii, etiologii, rozpoznania POChP. W Polsce szacuje się, że choruje na POChP około 2 mln osób, jednakże liczby te nie odzwierciedlają w pełni problemu, gdyż choroba ta u wielu osób pozostaje nadal niezdiagnozowana. Informacje zawarte w artykule te są szczególnie istotne dla lekarzy, którzy w codziennej praktyce mają kontakt z pacjentami, u których należy podejrzewać występowanie POChP i przeprowadzić w tym kierunku właściwą diagnostykę. *Geriatrics 2020; 14: 5-15.*

Słowa kluczowe: przewlekła obturacyjna choroba płuc – POChP, epidemiologia, etiologia, rozpoznanie

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease is one of the most frequent chronic diseases of respiratory tract. The article presents the latest reports based on GOLD 2019 and 2020 regarding epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of COPD. In Poland, it is estimated that about 2 million people suffer from COPD, but these figures do not fully reflect the problem, because many people with developing COPD still remain undiagnosed. The information contained in this article is particularly important for doctors who examine patients in everyday practice and they should be suspected to have ones' COPD and appropriate diagnostics should be carried out in this direction. *Geriatrics 2020; 14: 5-15.*

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease – COPD, epidemiology, etiology, diagnosis

Wstęp

Historia całościowego zwrócenia uwagi na chorobę płuc, jaką jest przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) sięga prawie dwudziestu lat. W 2001 roku, pod auspicjami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) i *National Heart Lung and Blood Institute* w USA oraz ekspertów z pulmonologii z całego świata, po raz pierwszy został przygotowany raport dotyczący POChP, tzw.: GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*), zawierający kompleksowe podejście do tej choroby, to jest: rozpoznanie, leczenie i prewencję. Od tego czasu na stronie internetowej

www.goldcop.org co roku ukazują się aktualizacje wytycznych dotyczących POChP i najnowsze zalecenia w postępowaniu z chorymi na tę chorobę. Stopnie ciężkości i zaawansowania choroby opierają się na jej klasyfikacji i zależą od wyniku badania wydolności układu oddechowego. W zależności od wyniku spirometrii wyróżniamy cztery stopnie intensywności choroby (GOLD 1,2,3,4), od najłżejszej postaci POChP, tzw. GOLD 1, do najcięższej – GOLD 4. Kolejne raporty GOLD pokazały, iż przewlekłą obturacyjną chorobę płuc należy traktować jako chorobę ogólnoustrojową, a nie tylko ograniczającą się do układu oddechowego.

Dlatego tak ważne jest wczesne rozpoznanie i leczenie POChP, zanim dojdzie do pozapłucnych następstw ze strony układu sercowo-naczyniowego, do rozwoju przewlekłego serca płucnego (cor pulmonale). Poznanie czynników sprawczych rozwoju POChP pozwala na wprowadzenie czynnej profilaktyki i spowolnienie progresji tej choroby [1].

W 2011 roku zaszły istotne zmiany w raporcie GOLD, polegające na wprowadzeniu podziału osób z rozpoznaną chorobą POChP (w zależności od wyniku FEV₁) na cztery grupy pacjentów: A, B, C, i D. Celem tego podziału było scharakteryzowanie chorych pod względem częstości i ciężkości występowania objawów (np. duszności) i podkreślenia znaczenia leczenia w zapobieganiu zaostrzeniom POChP. W tym celu wykorzystano testy: test CAT lub mMRC. Zakwalifikowanie pacjentów do grup A, B, C lub D plus badanie spirometryczne mogło czasami prowadzić do błędnych interpretacji w prawidłowym prowadzeniu i leczeniu osoby chorej na POChP. Dlatego w 2017 r. (GOLD 2017) nastąpiło rozdzielanie podziału „ABCD” od oceny spirometrycznej. W 2019 r. Komitet GOLD postanowił dodatkowo rozdzielić początkowe leczenie chorego z POChP, oparte na podziale ABCD, od leczenia przewlekłego (w tym zaostrzeń) i stosowanych w tym zakresie leków. Kluczową rolę w diagnozowaniu, prognozowaniu i postępowaniu niefarmakologicznym nadal pełni badanie spirometryczne (w tym wynik FEV₁). Natomiast charakterystyka grup chorych na POChP „ABCD” oparta jest na wywiadzie od chorego, ciężkości występowania objawów oraz liczbie i ryzyku zaostrzeń [1,2].

W GOLD 2017 istotne było zwrócenie uwagi na to, aby nie traktować badania spirometrycznego jako badanie przesiewowe dla populacji ogólnej, ponieważ wiąże się to z wysokimi kosztami i błędnymi wynikami (fałszywie dodatnimi lub fałszywie ujemnymi). Tezę tę oparto na badaniach przeprowadzonych w Australii i Szwecji, których czułość wynosiła zaledwie 50%. Tak szeroko zakrojone badania spirometryczne nie przyniosły oczekiwanych efektów w postaci zaniechania palenia tytoniu, poprawy rokowania w POChP czy jakości życia badanych osób. Zarekomendowano zatem, aby spirometrię wykonywać u osób ≥ 40 r.ż., w wywiadzie palący 20-paczki, lub u osób z nawracającymi infekcjami układu oddechowego (w tym objawy narastającej duszności, z przewlekłym kaszlem i wykrztuszaną plwociną). Kwalifikacja osób do badania spirometrycznego spowodowała wzrost

czułości badania, po podaniu leku rozkurczającego, do 80% [2,3].

W rekomendacjach GOLD 2017 znalazło się dodatkowo zalecenie dotyczące osób młodych z rozpoznanym POChP, aby członków ich rodzin przebadać z wykorzystaniem testu niedoboru α_1 -antytrypsyny (AAT). Szczególnie dotyczy to rejonów, gdzie często już u osób w młodym wieku występuje niedobór tego enzymu odpowiedzialnego za rozwój POChP, Wielkiej Brytanii, Hiszpanii, Portugalii oraz regionu Skandynawii (Dania, Norwegia, Szwecja) [2,3].

W najnowszym GOLD 2019 zostało wprowadzone badanie liczby eozynofilii we krwi jako czynnik oceny skuteczności wziewnych kortykosteroidów (wGKS) w prewencji zaostrzeń POChP. W zapowiadanej GOLD 2020 główne zasady diagnostyki, leczenia i prewencji POChP mają nie ulec zmianie [4].

Epidemiologia

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest najczęstszą przewlekłą, niezakaźną chorobą układu oddechowego XXI wieku. Według WHO obecnie na świecie na POChP choruje ponad 250 mln ludzi. Metaanaliza badań opartych na spirometrii w populacji świata u osób ≥ 40 r.ż. pokazuje jej występowanie na poziomie około 10% [5].

Szacuje się, że w Polsce choruje około 2 mln osób, jednakże liczba ta z pewnością jest niedoszacowana, gdyż nie przeprowadzono badań reprezentatywnej próby populacji kraju. Częstość występowania POChP w kilku regionach Polski, gdzie wykonano badania spirometryczne, jest bardzo zróżnicowana, np. 9,3% w Sierpcu i okolicach [6], 10% w Zabrzu [7], a w Małopolsce choruje aż 26% badanych [8]. Dane te jednak nie odzwierciedlają rzeczywistych liczb osób chorujących na POChP w Polsce, ponieważ nadal papierosy pali prawie 9 milionów Polaków (minimum tyle samo jest biernymi palaczami), a nikotyna pozostaje głównym czynnikiem sprawczym rozwoju POChP.

Definicja POChP 2019

Nazwę przewlekła obturacyjna choroba płuc (skrót POChP) wprowadzono do medycyny dopiero w 1964 roku. Najważniejszym słowem w długiej nazwie choroby jest obturacja (ICD-10- J44). Obturacja oznacza zwężenie w drogach oddechowych, powodujące duszność. Objaw duszności występuje także w znanych od przeszło 100 lat dwóch chorobach układu oddecho-

wego: przewlekłym zapaleniu oskrzeli (PZO) (ICD-10-J41) i rozedmie płuc (ICD-10-J43) [9-11].

Nazwa POChP powstała dzięki m.in. dwóm naukowcom: Brytyjczykowi Flecherowi, który przez 8 lat badał grupę 2718 konduktorów autobusów w Londynie, opisując wpływ palenia papierosów na zmianę wartości FEV_1 w spirometrii (co roku było wykonywane u wszystkich badanie spirometryczne, a kontynuowane było przez 20 lat) [12] oraz Amerykaninowi Burrowsowi, który z kolei opisał związek $FEV_1\%$ w.n. z liczbą paczkolet wśród kohorty 8000 badanych [13]. Obaj naukowcy dowiedli, że im więcej palimy papierosów, tym szybszy następuje spadek wartości parametru spirometrycznego FEV_1 . Burrows opisał, że jego badani chorują na rozedmę płuc, a Fletcher na przewlekłe zapalenie oskrzeli, ale obie grupy badane, w czym zgodzili się obaj naukowcy, mieli ten sam objaw – duszność.

Definicja PZO: przewlekłe zapalenie oskrzeli, charakteryzuje się występowaniem przewlekłego kaszlu (głównie w godzinach porannych), utrzymującego się przez większość dni tygodnia w 3 miesiącach roku, w dwóch kolejnych latach. W przewlekłym zapaleniu oskrzeli obturacyjnym (w przeciwieństwie do PZO prostego) dochodzi do obturacji oskrzeli. Obecnie PZO jest elementem POChP. Przewlekłe zapalenia oskrzeli rozpoznajemy na podstawie samej definicji choroby [9,11].

Definicja rozedmy płuc: przewlekła choroba płuc, charakteryzuje się nieprawidłowym powiększeniem przestrzeni powietrznych położonych obwodowo od oskrzelików końcowych i destrukcją ścianek tych struktur, bez cech włóknienia. Rozpoznanie następuje na podstawie radiogramu klatki piersiowej [9,11].

Badania Burrowsa i Fletchera dotyczyły tego samego, wpływu ilości wypalanych papierosów i lat palenia tytoniu na wartości FEV_1 . Objawy choroby w obu grupach badanych były jednakowe, choć każdy z naukowców rozpoznawał inną chorobę, rozedmę płuc lub przewlekłe zapalenie oskrzeli. Aby pogodzić dwie szkoły pulmonologów, brytyjskich i amerykańskich, Burrows zaproponował nową nazwę – przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), która zawiera najważniejsze cechy obu chorób (rozedmy i PZO) – obturację i trwałe postępujące utrudnienie oddychania [11].

Najczęstsze błędy w rozpoznawaniu POChP wynikają z nadinterpretacji. Osoba, która ma przewlekły kaszel i choruje na PZO, ale nie ma trudności w oddychaniu, i osoba, która w wyniku procesu starzenia

rozwija niewielką rozedmę płuc, bez utrudnienia oddychania – nie posiadają wspólnej cechy OBTURACJI, zatem nie mają POChP, choć chorują na rozedmę płuc lub przewlekłe zapalenie oskrzeli, czyli przewlekłe choroby płuc.

Definicja POChP: przewlekła obturacyjna choroba płuc, charakteryzuje się słabo odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, które zazwyczaj ma charakter postępujący, charakteryzuje się utrzymującymi się objawami ze strony układu oddechowego i ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, spowodowanym przez nieprawidłowości w drogach oddechowych i/lub przestrzeni pęcherzykowej, wywołane przez istotne narażenie na szkodliwe cząstki lub gazy. Definicja POChP od 2017 roku wg najnowszego GOLD 2019 i GOLD 2020 nie uległa zmianie, nadal jest uznawana jako choroba przewlekła, ogólnoustrojowa, która prowadzi do trwałego inwalidztwa [2,4].

Z definicji GOLD 2017 usunięto słowo „zapalnej” (a wynika z nieprawidłowej zapalnej odpowiedzi płuc na przewlekłe wdychanie szkodliwych substancji gazów lub pyłów), co od tego czasu budzi kontrowersje wśród wielu klinicystów, specjalistów w dziedzinie pulmonologii i alergologii, ponieważ w dalszej części protokołu wytycznych GOLD wielokrotnie powtarzane są słowa *stan zapalny/zapalenie*, i w samym patomechanizmie choroby również przedstawia się podłoże zapalne (komórki zapalne) rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [2].

Nazwa ta nie jest łatwa do zapamiętania i zrozumienia przez osoby chore na POChP. Często nadal jest mylona z innymi chorobami i podawana błędnie jako np. astma, dusznica bolesna, bronchit, rozedma [14].

Przyczyny rozwoju POChP

Kluczowym czynnikiem rozwoju POChP pozostaje palenie tytoniu. Jednakże w badaniu podmiotowym należy uwzględnić nie tylko osoby aktualnie palące papierosy, ale także byłych wieloletnich palaczy i biernych palaczy, którzy też mogą zachorować na POChP.

Problem nikotynizmu na świecie dotyczy 1,1 miliarda osób. W Polsce Raport Głównego Inspektora Sanitarnego (GIS) z 2017 roku przedstawia, iż nadal codziennie pali tytoń prawie 1/4 Polaków (24%). Częściej palą mężczyźni (29%) niż kobiety (20%). Liczba osób chorujących na POChP będzie nadal rosła w Polsce, gdyż ponad 8 milionów Polaków pozostaje

uzależniona od nikotyny. Liczba Polaków, która zdecydowała się na zaprzestanie palenia tytoniu od dwóch lat pozostaje niezmienna [15].

Choć palenie tytoniu zostało potwierdzone w licznych badaniach jako główny czynnik sprawczy rozwoju choroby obturacyjnej płuc, jednakże na świecie szacuje się, że nawet 1/3 (od 25% do 45%) chorych na POChP to osoby nigdy niepalące [16-18].

Wśród osób palących tytoń częściej chorują mężczyźni (3:1, 2:1) niż kobiety (mężczyźni palą częściej i więcej), odwrotnie jest wśród osób nigdy niepalących, to kobiety częściej niż mężczyźni chorują na POChP.

Drugim udowodnionym istotnym **czynnikiem** rozwoju POChP jest wieloletnia ekspozycja zawodowa na substancje chemiczne i pyły w miejscu pracy, np. pył węgla kamiennego, kadmu, krzemionki, kurz pochodzący z bawełny, cementu, zbożowy [19-22]. Ocenia się, iż narażenie na zanieczyszczenia w środowisku pracy jest przyczyną 19% wszystkich rozpoznanych przypadków POChP i 33% przypadków choroby u osób niepalących [9,23].

Trzecim istotnym **czynnikiem** wpływającym na rozwój POChP jest zanieczyszczenia powietrza w środowisku domowym. Szacuje się, że około 50% wszystkich gospodarstw domowych na świecie i 90% wszystkich gospodarstw domowych na wsi nadal wykorzystuje paliwo z biomasy jako źródło energii; dotyczy to 3 mld ludzi na świecie. Do paliw z biomasy należą: drewno, węgiel drzewny, suszone gałązki i trawa, resztki poźniwne i placki z odchodów zwierzęcych [25]. Każdego dnia na świecie spala się ponad 2 miliardy kg biomasy [25]! Zanieczyszczenie powietrza wewnątrz domostw zwiększa ryzyko przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i częstych ostrych infekcji dróg oddechowych w dzieciństwie, najważniejszej przyczyny śmierci wśród dzieci poniżej 5 roku życia w krajach rozwijających się [25].

Czwartym **czynnikiem** odpowiedzialnym za rozwój POChP, bezpośrednio związanym z zanieczyszczeniem powietrza wewnątrz środowisk domowych, jest zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego na świecie, czego najważniejszym źródłem pozostaje właśnie gotowanie na otwartym ogniu i używanie wadliwych systemów wentylacyjnych w pomieszczeniach domowych. Tym samym spalanie biomasy (materiał paliwowy różnego pochodzenia) przyczynia się do zanieczyszczenia powietrza nie tylko wewnątrz, co jest szkodliwe dla samych domowników, ale także naraża

na ekspozycję na toksyczne składniki dymów ludność na zewnątrz domostw [27].

Sytuacja ta szybko nie ulegnie poprawie, gdyż paliwo pozyskiwane z biomasy jest tanie, co dla krajów rozwijających się ma istotne znaczenie. Potrzeba wielu lat edukacji ludności stosującej niskiej jakości paliwo do ogrzania domostw i gotowania oraz zmian systemowych w wielu krajach, aby podnieść świadomość, że używanie tego rodzaju produktu ma negatywny wpływ na jakość powietrza atmosferycznego, a tym samym na zdrowie wszystkich mieszkańców. Dym pochodzący z biomasy (produkt drzewny) zawiera ponad 200 związków chemicznych, z czego większość ma działanie drażniące drogi oddechowe. Najczęściej są to cząstki stałe o średnicy <10 mikronów (particulate matter – PM₁₀) oraz toksyczny tlenek węgla, dwutlenek azotu (NO₂) i dwutlenek siarki (SO₂), aldehydy (w tym formaldehyd), wielopierścieniowe węglowodany aromatyczne (w tym Beznzo-a-piren-BaP), dioksyny i wiele innych. Spośród wymienionych związków najbardziej szkodliwe dla zdrowia człowieka są cząstki PM₁₀. Według Amerykańskiej Agencji Ochrony Środowiska (The Environmental Protection Agency – EPA) średnie stężenie narażenia na PM₁₀ w środowisku domowym podczas 24-godzinnego monitoringu nie powinno przekraczać 150 µg/m³. Jednakże pomiary stężeń w domach wykorzystujących ten rodzaj paliwa (sposób ogrzewania i gotowania) w krajach rozwijających się, takich jak: Chiny, Kenia, Meksyk, Gwatemala, Brazylia, Indie pokazały wartości na poziomach od 1000 µg/m³ do 3000 µg/m³ [27]. Wielokrotne przekroczenie norm występuje także dla stężenia tlenu węgla (CO). W gospodarstwach wykorzystujących do gotowania paliwo z biomasy wynosiło od 2 do 50 ppm (a nawet 500 ppm podczas samego procesu gotowania), a wg norm podawanych przez EPA nie powinno przekraczać 9 ppm. Ma to negatywny wpływ na niską masę urodzeniową dzieci matek przygotowujących posiłki na otwartym ogniu [28].

Raport GOLD podkreśla negatywne znaczenie tego rodzaju zanieczyszczenia powietrza, szkodliwy wpływ dymów i oparów ze spalania różnych paliw podczas gotowania, na zdrowie kobiet i ich dzieci, występujące w krajach rozwijających się. Odnotowywano, że zanieczyszczenie powietrza wewnątrz takich gospodarstw domowych jest wyższe niż w najbardziej zanieczyszczonych miastach na świecie [1].

Choć w Polsce praktycznie nie występuje wyżej przedstawione narażenie na zanieczyszczenia powie-

trza w pomieszczeniach zamkniętych, spowodowane spalaniem biomasy (drewna, węgla, resztek roślinnych i nawozu) w otwartych paleniskach w słabo wentylowanych pomieszczeniach, to należy mieć na uwadze, iż na świecie problem ten dotyczy połowy populacji globu [1].

Kolejnymi czynnikami wpływającymi na rozwój POChP są czynniki środowiskowe i klimatyczne. W Polsce zanieczyszczenie powietrza pochodzi głównie z 2 źródeł: komunalno-bytowych i transportu drogowego. Obecnie w kraju mamy 3,8 mln domów jednorodzinnych ogrzewanych węglem (80% kotły zaspowowe) oraz 28 mln samochodów, z których 80% ma powyżej 10 lat (w tym 1/3 to pojazdy starsze niż 20 lat). Jakość powietrza w Polsce jest monitorowana przez 300 stacji pomiarowych, które podają dobowe i śródroczne zanieczyszczenie powietrza m.in. dla PM_{10} , $PM_{2,5}$, SO_2 , BaP, NO_2 i innych związków [29]. Benzo [a] piren (BaP) to wielopierścieniowy węglowodór aromatyczny, który do powietrza dostaje się tylko ze spalania węgla (np. w domowych piecach/kotłach). BaP jest silnym związkiem rakotwórczym uznanym przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer – IARC) od 1987 roku za główny ludzki kancerogen. Z kolei toksyczny dwutlenek azotu (NO_2) pochodzący z silników samochodowych (transport i przemysł), wchłania się do organizmu i reaguje z hemoglobina, tworząc NO-hemoglobinę, która traci zdolność do przenoszenia tlenu. Raporty European Environment Agency – (EEA) dotyczące jakości powietrza atmosferycznego w Polsce wielokrotnie wskazują na przekroczenie norm w zakresie związków m.in. PM_{10} , $PM_{2,5}$, BaP, NO_2 [30]. Główny Inspektorat Ochrony Środowiska w Polsce (GIOŚ) zwraca uwagę, iż 93% dni w ciągu roku mamy przekroczone normy BaP w niektórych rejonach Polski, a najwyższe stężenia NO_2 odnotowuje się w aglomeracjach górnośląska, krakowska, warszawska. Najmniej zanieczyszczone powietrze w Polsce jest na Suwalszczyźnie [29]. Do historii przeszedł już wielki londyński smog z 1952 roku (5-9 XII 1952), kiedy zimą – w wyniku rozpoczętego okresu ogrzewania domów jednorodzinnych (palenie w piecach) – nastąpiła zwiększona emisja zanieczyszczeń do powietrza atmosferycznego, które razem z mgłą utworzyły smog. Nastąpiło wtedy zjawisko inwersji, powodujące, że dym z kominów (spaliny) nie unosił się w górę i nie rozprasał, ale kumulował się nad ogrzewanym miastem. W ciągu zaledwie kilku dni zmarło 4 tys. osób chorujących na PZO w Londynie, a w trakcie całego okresu grzewczego łącznie 12 tys.

Brytyjczyków. W 1956 roku wprowadzono uchwałę zakazującą całkowicie palenia w piecach i kominkach w Londynie [31]. Wysokie stężenie spalin, pyłów zawieszonych (związków chemicznych, takich jak tlenki siarki i tlenek azotu oraz substancje stałe) coraz częściej występuje w krajach rozwijających się. Potwierdzają to badania w wielkich metropoliach w Chinach, gdzie zanieczyszczenie powietrza PM_{10} i $PM_{2,5}$ przyczynia się m.in do wczesnych zgonów, chorób układu oddechowego (przewlekłego zapalenia oskrzeli, hospitalizacji z powodu zaostrzeń POChP, ataków astmy) i wielu innych [32].

Badanie przekrojowe w Chinach, cytowane w najnowszym GOLD-zie, potwierdziło związek pomiędzy ekspozycją na wyższe stężenia PM, a zwiększoną częstością POChP i obniżoną czynnością oddechową w badanej populacji [33].

Podsumowując, częściej na POChP będą chorowały osoby mieszkające w dużych aglomeracjach miejskich, o dużym natężeniu ruchu samochodowego, w pobliżu zakładów przemysłowych, które stosują spalanie paliw z ropy czy węgla, niż osoby mieszkające na wsi czy w małych miasteczkach z dala od dróg szybkiego ruchu i przemysłu.

Nie bez znaczenia na rozwój POChP pozostaje klimat, w którym żyjemy. Niestety, chłodny klimat wpływa na częstsze zachorowania na infekcje układu oddechowego. Zaobserwowano to w północnej, chłodniejszej części Wielkiej Brytanii, gdzie liczba zgonów na POChP jest większa niż w cieplejszych południowych rejonach tego kraju [34].

Następnym czynnikiem wpływających na rozwój POChP są nawracające infekcje wirusowe i bakteryjne układu oddechowego wieku dziecięcego, alergia, rozwój astmy, bierne narażenie dzieci rodziców palących tytoń. Niedobór wagi urodzeniowej oraz nawracające infekcje dolnych dróg oddechowych, szczególnie przed ukończeniem 3 r.ż., są niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu z powodu POChP [35-38].

Uwarunkowania genetyczne, to **kolejny czynnik** rozwoju POChP, wynikają z wrodzonego upośledzenia wytwarzania w wątrobie $\alpha 1$ -antyproteazy ($\alpha 1$ -antytrypsyny, $\alpha 1$ -AT). Prawidłowe stężenie $\alpha 1$ -antyproteazy w osoczu osoby zdrowej wynosi 150-300 mg/l. W zależności od genotypu stężenie to może spadać nawet do 15% wartości prawidłowych. Homozygotyczny defekt wytwarzania $\alpha 1$ -antytrypsyny dotyczy od 1-3% przypadków chorych na POChP [39]. Za upośledzenie lub całkowity brak $\alpha 1$ -antyproteazy

odpowiedzialny jest gen SERPINA1 na chromosomie 14. Białko $\alpha 1$ -antyproteaza chroni płuca przed działaniem elastazy, bardzo silnego enzymu „niszczącego” płuca. Ściany pęcherzyków płucnych zbudowane są z włókien elastyny, które zapewniają pęcherzykom prawidłowe sprężyste funkcjonowanie – oddychanie. Elastaza, niszcząc elastyczne włókna pęcherzyka, doprowadza do powstania w miejscu kilku małych sprężystych pęcherzyków płucnych, jednego dużego pęcherza, który jest efektywny (nie kurczy się i nie opróżnia z powietrza) w procesie oddychania. Tak dochodzi do rozwoju rozedmy płuc. Powoduje to, iż osoby młode jeszcze przed 40 r.ż. mają problemy z oddychaniem i mogą rozwinąć POChP. Wynika to z szybkiego rocznego spadku wartości FEV₁, nawet 2-3-krotnego, szczególnie, jeśli osoba dodatkowo pali papierosy (fizjologiczny spadek FEV₁ wynosi ok. 20 ml rocznie u osoby zdrowej niepalącej tytoniu) [9,39].

POChP jest chorobą środowiskową, częściej będzie występowała w krajach ubogich rozwijających się, w środowisku o niskim statusie ekonomicznym, wśród osób z niskim wykształceniem, które częściej palą tytoń niż w krajach wysokorozwiniętych, gdzie rozpowszechnienie palenia tytoniu jest niższe, większą wagę przywiązuje się do dbałości o środowisko, czystość powietrza atmosferycznego przez wykorzystywanie różnych form pozyskiwania energii, np. do ogrzewania domów.

Ostatnim czynnikiem rozwoju POChP jest płęć. POChP jest rozpoznawane częściej wśród mężczyzn niż u kobiet. Wynika to z faktu, że to mężczyźni 2-3-krotnie częściej, niż kobiety palą papierosy. Jednakże 5-letnia obserwacja palaczy tytoniu w USA pokazała większy roczny spadek FEV₁ u kobiet wypalających tyle samo papierosów co mężczyźni. Różnice płci w występowaniu POChP mogą zatem ulec zmianie, ponieważ liczba palących tytoń mężczyzn maleje, w przeciwieństwie do wzrostu liczby palących kobiet, co obserwuje się już w USA, Danii i Szwecji, gdzie co roku więcej kobiet, niż mężczyzn umiera z powodu POChP [9].

Rozpoznanie POChP

Raport GOLD podkreśla, iż podstawą do rozpoznania POChP jest wynik badania spirometrycznego. Po zebraniu dokładnego wywiadu podmiotowego i badania fizykalnego należy skierować osobę z podejrzeniem POChP na badanie/badania diagnostyczne.

1. Badanie podmiotowe pełni podstawową rolę w dalszym postępowaniu diagnostycznym.

Wywiad lekarski powinien obejmować szereg zagadnień:

- Osoby palące tytoniu lub/i w wywiadzie narażone na ekspozycję dymu tytoniowego w środowisku domowym/pracy.
- Bierne palenie w dzieciństwie w środowisku domowym.
- Narażenie zawodowe na inhalację substancji mających drażniący wpływ na układ oddechowy.
- Częste infekcje (wirusowe/bakteryjne) układu oddechowego (hospitalizacje z powodu zapalenia dolnych dróg oddechowych) w dzieciństwie, przyspieszające rozwój POChP. Szczególnie osoby, które często chorowały do 3 r.ż., powinny mieć wykonane badanie spirometryczne, gdyż po 50 r.ż., nawet jeśli nie palą tytoniu i nie mają narażenia zawodowego, mogą rozwijać łagodną postać POChP.
- Środowisko domowe, rodzaj ogrzewania/gotowania w domu (kuchnie węglowe, palenie w piecach/kotłach) – obecnie, jak i w okresie dzieciństwa.
- Występowanie narastających objawów duszności, pogarszająca się tolerancja wysiłku w młodym wieku, rozważyć należy skierowanie osoby na badanie w kierunku niedoboru $\alpha 1$ - antytrypsyny.

2. Badanie przedmiotowe

Osoba chorująca na POChP może mieć jeden lub wiele objawów o różnym nasileniu.

- Kaszel jest zwykle pierwszym pojawiającym się objawem w POChP. Kaszel ze skąpym odkrztuszeniem, występujący w większości dni w roku, zwykle w godzinach porannych, z okresami większego natężenia.

Osoby palące tytoń z czasem przyzwyczajają się do porannego kaszlu, często nazywając go „kaszlem palacza” i dlatego nie wiążą go z rozwojem choroby obturacyjnej płuc.

- Duszność jest późnym objawem POChP. Początkowo osoba może nie odczuwać duszności, ale uczucie „dyskomfortu” w klatce piersiowej, potem trudności z oddychaniem, które jeszcze nie wpływają znacząco na codzienne funkcjonowanie. Często duszność jest wiązana przez osoby z małą aktywnością fizyczną (gorsza wydolność, szybsze męczenie i pojawiająca się duszność), otyłością (nadwagą), procesami starzenia, rozwijającymi się chorobami układu sercowo-naczyniowymi. Duszność wysiłkowa pojawia się

między 50 a 60 r.ż. Częściej występujące w populacji choroby układu krążenia wpływają na opóźnienie (a nawet zaniechanie) rozpoznania POChP, gdyż objaw duszności wysiłkowej, zwłaszcza u osób w wieku średnim i starszym, jest wiązany tylko z chorobami serca. Duszności mogą być poprzedzone kaszlem, mogą też występować razem z nim lub bez kaszlu w przypadku osób z POChP z dominującą rozedmą płuc. Osoba chorująca na POChP, podczas wysiłku, np. przy wejściu po schodach, musi się zatrzymać, pochylić do przodu, oprzeć ręce (np. o balustradę schodów) i odpocząć. Wtedy duszność ustępuje.

Duszność może pojawić się także w nocy pod postacią nawracającej napadowej duszności nocnej i objawu *orthopnoë* (duszność pojawiająca się w pozycji leżącej, zwłaszcza na wznak, a ustępująca lub zmniejszająca się przy przyjęciu pozycji siedzącej lub stojącej) jest bardziej charakterystyczna dla astmy oskrzelowej i zastoinowej niewydolności serca niż dla POChP. Jednakże u osoby z w/w czynnikami ryzyka, w tym z najczęstszym, którym jest wieloletnie palenie tytoniu, należy także przeprowadzić diagnostykę w kierunku choroby obturacyjnej płuc. Do oceny stopnia duszności w POChP w zależności od wysiłku fizycznego jest bardzo pomocna skala opisowa Medical Research Council (MRC). Obecnie powszechnie używana jest 4-stopniowa skala mMRC (modified Medical Research Council), będąca modyfikacją wcześniejszej stosowanej 5-stopniowej skali MRC [1].

Tabela I. Skala nasilenia duszności mMRC (modified Medical Research Council) w chorobach układu oddechowego

Table I. The mMRC (Modified Medical Research Council) Dyspnea Scale stratifies severity of dyspnea in respiratory diseases

0 – duszność występuje jedynie podczas dużego wysiłku fizycznego
1 – duszność występuje podczas szybkiego marszu po płaskim terenie lub wchodzenia na niewielkie wzniesienie
2 – z powodu duszności chory chodzi wolniej niż rówieśnicy lub idąc we własnym tempie po płaskim terenie musi zatrzymać się dla nabrania tchu
3 – po przejściu ~100 m lub po kilku minutach marszu po płaskim terenie chory musi zatrzymać się dla nabrania tchu
4 – duszność uniemożliwia choremu opuszczenie domu lub występuje przy ubieraniu się lub rozbieraniu

Skalę tę warto stosować u osoby z POChP, aby monitorować progresję choroby, a także efektywność zaordynowanego leczenia farmakologicznego i poprawę jakości codziennego funkcjonowania pacjenta.

U osoby z późno rozpoznaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc można zaobserwować objaw sinicy centralnej.

• Sinica

Sinica centralna obejmuje następujące partie ciała: nos, język (ciemno-różowe zabarwienie), wargi, płatki uszne. Sinica centralna świadczy o hipoksemii i jest oznaką zaawansowanego stadium choroby. Potwierdzenie sinicy centralnej można uzyskać wykonując przezskórną pulsoksymetrię

• Typ pacjenta z POChP – sylwetka

W POChP występują typy sylwetki z dominującą rozedmą płuc (tzw. typ pacjenta A, typ rozedmowy, pink puffer, „różowy sapacz”) lub przewlekłym zapaleniem oskrzeli (typ pacjenta B, typ PZO, blue bloater, „siny i obrzęknięty”) oraz wiele postaci pośrednich do obu typów.

Pacjent typu A charakteryzuje się prawidłowym zabarwieniem skóry, znaczną utratą masy ciała, widocznym rozdęciem płuc, wyraźnie zaznaczoną pracą mięśni dodatkowych i wciągnięciem przestrzeni międzyżebrowych w czasie wydechu. Osoba chora z POChP typu pink puffer często skarży się na duszność wysiłkową.

Pacjent typu B, w przeciwieństwie do typu A, charakteryzuje się nadwagą lub otyłością, z wyraźnie zaznaczoną sinicą centralną, bez cech rozdęcia płuc, z obrzękami. Skarży się na kaszel z odkrztuszaniem i niewielką duszność.

• Obserwacja zmian sposobu oddychania

W zależności o typu pacjenta, i zaawansowania samej choroby, występuje różne nasilenie sposobu oddychania.

Często w POChP pojawia się wydłużona faza wydechu. Osoba ze znacznym rozdęciem płuc (typ A) wydycha powietrze przez zwężone usta ułożone w „dziubek”, jak do gwizdania, dzięki temu przeciwdziała zapadaniu się oskrzeli w czasie wydechu, zwalnia liczbę oddechów na minutę, poprawia utlenowanie krwi.

W zaawansowanym stadium POChP występuje rozdęcie płuc, tzw. beczkowaty kształt klatki piersiowej, tj. powiększenie wymiaru przednio-tylnego oraz poziome ustawienie żeber i przepony, dzięki czemu w czasie skurczu przepony dolne żebra będą wciągane do wewnątrz klatki piersiowej powodując zapadanie się dolno-bocznych części klatki piersiowej (jest to tzw. objaw Hoovera).

W zaawansowanym stadium POChP osoba będzie pomagała sobie w czasie oddychania i używała dodatkowych mięśni wdechowych (mięśni mostkowo-obojczykowo-sutkowych). Chory pomaga sobie w oddychaniu pochylając się do przodu i opierając wyprostowane kończyny górne o twarde przedmiot lub własne uda, w ten sposób stabilizując obręcz barkową, aby ułatwić pracę mięśniom dodatkowym podczas oddychania.

• Stan odżywienia

W przebiegu POChP ważnym elementem jest wykonywanie pomiaru masy ciała i wzrostu chorego oraz obliczenie BMI (Body mass index). Mamy typ pacjenta A z wyraźnym wychudzeniem, typ pacjenta B z zaznaczoną nadwagą lub otyłością i wiele pośrednich możliwości. Jednakże stan odżywienia jest istotnym czynnikiem rokowniczym w POChP. Pacjenci z POChP wychudzeni mają gorsze rokowanie niż pacjenci typu B. W POChP u chorego z BMI poniżej 21 kg/m² będzie świadczyć o złym rokowaniu (norma BMI dla osoby dorosłej do 24,9 kg/m²). Pomiar BMI należy powtarzać, gdyż gwałtowny spadek masy ciała powyżej 3 kg w ciągu 6 miesięcy jest złym prognostycznie objawem.

• Badanie fizykalne płuc

Podczas opukiwania i osłuchiwania klatki piersiowej u osoby z POChP stwierdza się obniżenie dolnych granic płuc i ograniczenie ich ruchomości, odgłos opukowy jest bębnowy. Nad polami płucnymi można wysłuchać osłabienie szmeru pęcherzykowego, czasami pojawiają się świsty, firczenia i rżężenia.

Badania dodatkowe – badanie spirometryczne

Spirometria jest konieczna do ustalenia klinicznego rozpoznania POChP. Dzięki badaniu wydolności układu oddechowego można ocenić ciężkość i zawiązanie choroby. Spirometria to proste badanie służące do oceny pomiaru ilości wydychanego powietrza, które osoba badana wydmuchuje podczas wydechu oraz jaki czas jest do tego potrzeby. Jeśli spirogram, to jest krzywa

objętość-czas uzyskiwany podczas spirometrii, pokaże prawidłowy obraz, wyklucza to rozpoznanie POChP.

Przy ocenie wyniku badania spirometrycznego bierze się pod uwagę minimum 3 najważniejsze parametry:

- FVC – (*forced vital capacity*) – natężona pojemność życiowa – jest to największa objętość powietrza, jaką osoba badana jest w stanie „wydmuchać” z płuc podczas natężonego wydechu, po uprzednim możliwie najgłębszym wdechu.
- FEV₁ – (*forced expiratory volume in 1 second*) – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa – jest to objętość powietrza „usunięta” z płuc, jaką osoba badana jest w stanie „wydmuchać” podczas pierwszej sekundy natężonego wydechu. W pierwszej kolejności osoba badana jest poproszona o wykonanie maksymalnego wdechu, po którym następuje wykonanie szybkiego wydechu, aby ocenić jak szybko może „wydmuchać” powietrze z płuc. FEV₁ zależy od wieku, płci, wzrostu, rasy i wartość należną (w.n.) należy odnieść dla danej populacji. Fizjologicznie FEV₁ zmniejsza się wraz ze starzeniem się organizmu. Jednakże tempo spadku wartości FEV₁ jest większe u osób chorujących na choroby obturacyjne. Spirometrię należy wtedy powtórzyć po 12 miesiącach, celem sprawdzenia jaki nastąpił spadek wartości FEV₁. Na podstawie FEV₁ odniesionej do wartości należnej i wyrażonej w % można określić stopień obturacji. FEV₁ jest konieczny do wyliczenia wskaźnika Tiffeneau [1,40].
- Wskaźnik *Tiffeneau*, czyli iloraz FEV₁/FVC jest przydatny klinicznie do oceny zaawansowania ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Jest to wskaźnik odsetkowy FEV₁ do FVC wyrażany zwykle w %. Wynik 0,70-0,80 stanowi normę. W najnowszym GOLD kryterium rozpoznania POChP nie uległo zmianie, jeśli wskaźnik jest obniżony poniżej wartości 0,70 (70% wartości należnej), po wykonanej próbie rozkurczowej [4].

Otrzymane w/w parametry spirometrii będą miały wartość tylko wtedy, gdy badanie jest powtarzalne. Badanie powinno być wykonane 2-3-krotnie, w zależności od możliwości badanego. Wartości FVC i FEV₁ nie powinny różnić się więcej niż o 5% lub 150 ml w kolejnych badaniach. Wtedy z trzech wykonanych badań należy wybrać wynik najlepszy. Zanim zaczniemy klasyfikację POChP musimy stwierdzić, czy badana osoba ma obturację, wyliczając FEV₁/FVC, należy wykonać próbę rozkurczową.

Wykonanie próby rozkurczowej – to jest inhalacja 400 µg leku rozszerzającego oskrzela β_2 -mimetyku, np. salbutamolu albo fenoterolu (4 wdechy z inhalatora ciśnieniowego, najlepiej z użyciem spejsera) pozwala stwierdzić obturację oskrzeli. Po zainhalowaniu β_2 -mimetyku należy odczekać od 10 do 20 minut i ponownie wykonać spirometrię. W przypadku chorób współistniejących (np. choroby tarczycy, choroby układu krążenia) dawkę β_2 -mimetyku należy zmniejszyć o połowę lub zastosować bromek ipratropium w dawce 80 µg (4 wdechy po 20 µg), celem uniknięcia nadmiernego pobudzenia układu adrenergicznego. Czas, jaki należy odczekać do ponownego wykonania spirometrii po podaniu bromku ipratropium wynosi od 30 do 45 minut. Jeśli pomimo podania leku rozkurzonego obturacja u osoby badanej utrzymuje się, to wynik próby rozkurczowej jest ujemny, co może świadczyć o rozpoznaniu POChP. Wynik próby uważa się za dodatni, jeśli FEV₁ wzrasta o $\geq 12\%$ w stosunku do wartości wyjściowej i jednocześnie o >200 ml. Test ten może być pomocny w różnicowaniu z inną chorobą obturacyjną – astmą oskrzelową, gdzie zwykle wynik jest dodatni.

Przeciwskazaniem do wykonania próby rozkurczowej, oprócz podanych poniżej dla spirometrii, jest także dekompensacja chorób przewlekłych (np. niewydolność serca, nadczynność tarczycy, cukrzyca, tachyarytmie, nadciśnienie tętnicze).

Badanie spirometryczne służy także do monitorowania choroby. Takie badanie należy powtórzyć co 12 miesiącach.

Na spirometrię należy skierować:

- osoby po 40 r.ż. palące tytoń,
- osoby z utrzymującym się kaszlem i/lub dusznością, przewlekłym odkrztuszaniem płwociny, pomimo wdrożonego leczenia,
- osoby z nawracającymi infekcjami, szczególnie dolnych dróg oddechowych,
- osoby narażone na czynniki szkodliwe w miejscu pracy,
- osoby narażone na bierne palenie.

Badania spirometryczne nie należy wykonywać:

- u osób po świeżym zawale mięśnia sercowego, do 1 miesiąca po wypisie ze szpitala,
- u osób po świeżym udarze, w trakcie hospitalizacji,
- u osób po operacji w obrębie ośrodkowego systemu nerwowego, do 6 tygodni,
- u osób z tętniakiem aorty lub naczyń mózgowych,
- u osób leżących, badanie spirometryczne wykonujemy zawsze w pozycji siedzącej,

- u osób z masywnym krwiopłuciem o nieznannej przyczynie,
- u osób z odmą opłucnową,
- u osób po operacji okulistycznej (np. przebyte rozwarstwienie siatkówki), nawet do 6 miesięcy,
- u osób, które nie są w stanie wykonać poprawnie minimum 2 badań,
- u osób, które ze względu na stan fizyczny lub mentalny (np. otępienie) nie są w stanie współpracować z osobą koordynującą badanie.

Zanim zakwalifikuje się osoby badane z rozpoznaniem POChP do stopnia ciężkości tej choroby należy prawidłowo zinterpretować badanie spirometryczne. Szczególnie dotyczy to dwóch grup osób w podeszłym wieku i osób młodych. Wraz z wiekiem ulega obniżeniu dolna granica normy (lower limit of normal – LLN) dla FEV₁/FVC, co prowadzi do nadrozpoznawalności POChP u seniorów i nierozpoznawania choroby u osób w młodszym wieku. Dlatego ATS, ERS oraz Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP) rekomenduje rozpoznanie POChP (inaczej niż w raporcie GOLD), z wykorzystaniem wartości LLN, gdy FEV₁/FVC < LLN, czyli wartości odpowiadającej 5. centylowi, zdrowych, niepalących osób danej populacji. Dolna granica normy w populacji starszej będzie niższa i wynosi zatem 65% [40]. Jeżeli przyjęto by sztywny punkt odcięcia FEV₁/FVC < 0,7 dla wszystkich, to dla kobiety 60-letniej, której wartość LLN dla FEV₁/FVC wynosi 0,67, a dla mężczyzny wynosi 0,65 oboje mieliby nadrozpoznane POChP [41].

Podsumowanie

W części pierwszej przedstawiono najważniejsze zagadnienia dotyczące epidemiologii, etiologii, badania podmiotowego i przedmiotowego oraz badania spirometrycznego pozwalającego ostatecznie rozpoznać przewlekłą obturacyjną chorobę płuc.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Sylwia Kałucka
Zakład Higieny i Promocji Zdrowia
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Żeligowskiego 7/9; 90-752 Łódź
☎ (+48 42) 272 51 97
✉ sylwia.kalucka@umed.lodz.pl

Piśmiennictwo/References

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) www.goldcop.org
2. www.goldcop.org 2017 guidelines
3. Press VG1, Cifu AS1, White SR. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA*. 2017;318(17):1702-3.
4. www.goldcopd.org. GOLD-2020-FINAL-vert.2-03Dec19-wmv.pdf
5. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28(3):523-32.
6. Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, et al. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax*. 2008;63:402-7. doi:10.1136/thx.2007.085456
7. Niepsuj G, Kozielski J, Niepsuj K, et al. Przewlekła obturacyjna choroba płuc wśród mieszkańców Zabrze. *Wiad Lek*. 2002;55(supl. 1):354-9.
8. Niżankowska-Mogilnicka E, Mejza F, Buist AS, et al. Prevalence of COPD and tobacco smoking in Malopolska region--results from the BOLD study in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2007;117(9):402-10.
9. Antczak A. Wielka Interna. Tom 5. Pulmonologia część II. Warszawa: Wydawnictwo Medical Tribune Polska; 2018.
10. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja X. Tom 1. World Health Organization 2009. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10. Volume I, 2009.
11. Petty TL. The history of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006 Mar;1(1):3-14. Published online 2006 Mar. doi: 10.2147/copd.2006.1.1.3
12. Fletcher G, Peto R, Tinker C, et al. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. New York: Oxford; Pr: 1976.
13. Burrows B, Fletcher CM, Heard BE, et al. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinicopathological study of patients in London and Chicago. *Lancet*. 1966;1:830-5.
14. Farnik M, Trzaska-Sobczak M. Przewlekła obturacyjna choroba płuc – kim są nasi pacjenci i jaka jest ich wiedza na temat choroby? *Terapia w gabinecie lekarza rodzinnego*. 2016;6(339):28-30.
15. <https://gis.gov.pl/zdrowie/postawy-polakow-do-palenia-tytoniu-raport-2017/>
16. Tan WC, Sin DD, Bourbeau J, et al. CanCOLD Collaborative Research Group. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax*. 2015 Sep;70(9):822-9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206938. Epub 2015 Jun 5.
17. Terzikhan N, Verhamme KM, Hofman A, et al. Prevalence and incidence of COPD in smokers and non-smokers: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. 2016 Aug;31(8):785-92. doi: 10.1007/s10654-016-0132-z. Epub 2016 Mar 5.
18. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. and for the BOLD Collaborative Research Group COPD in Never Smokers. Results From the Population-Based Burden of Obstructive Lung Disease Study. *Chest*. 2011;139(4):752-63. Published online 2011 Mar 26. doi: 10.1378/chest.10-1253.
19. Syamla GI, Doney B, Mazurek JM. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Prevalence Among Adults Who Have Never Smoked, by Industry and Occupation – United States, 2013–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(13):303-7. doi: 10.15585/mmwr.mm6813a2.ril.5.2019 / 68(13):303–307
20. Boschetto P, Quintavalle S, Miotto D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and occupational exposures. *J Occup Med Toxicol*. 2006;1:11.
21. Blanc PD, Iribarren C, Trupin L, et al. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. *Thorax*. 2009;64(1):6-12. doi: 10.1136/thx.2008.099390. Epub 2008 Aug 4.
22. Hnizdo E, Vallyathan V. Chronic obstructive pulmonary disease due to occupational exposure to silica dust: a review of epidemiological and pathological evidence. *Occup Environ Med*. 2003;60(4):237-43.
23. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM iwsp. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the USA population: a study of data from the Third National Health and Nutrition examination survey. *Am J Epidemiol*. 2002;156:738-46.
24. Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. *Bull World Health Organ*. 2000;78:1078-92).
25. Barnes DF, Openshaw K, Smith KR, et al. What Makes People Cook With Improved Biomass Stoves? A Comparative International Review of Stove Programs. World Bank Publications, Washington, DC; 1994.
26. Ostro, B. Outdoor Air Pollution: Assessing the Environmental Burden of Disease at National and Local Levels. World Health Organization, Geneva, Switzerland; 2004.
27. Smith KR. Fuel combustion, air pollution exposure, and health: the situation in developing countries. *Annu Rev Energy Environ*. 1993;18(11):529- 66.
28. Boy E, Bruce N, Delgado H. Birth weight and exposure to kitchen wood smoke during pregnancy in rural Guatemala. *Environ Health Perspect*. 2002;110(1):109-14. doi: 10.1289/ehp.02110109.
29. www.gios.gov.pl/powietrze
30. European Environment Agency. EEA report. Air quality in Europe-2016- report Copenhagen 2016. No 28/2016 doi:10.2800/413142. <https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2019>

31. Martinez J. www.britannica.com. Encyclopaedia Britannica „The Great Smog of London” (ang.). [dostęp 2018-09-05].
32. Maji KJ, Arora M, Dikshit AK. Burden of disease attributed to ambient PM_{2.5} and PM₁₀ exposure in 190 cities in China. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2017;24(12):11559-72. doi: 10.1007/s11356-017-8575-7. Epub 2017 Mar 20.
33. Liu S, Zhou Y, Chen X, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China. *Thorax*. 2017;72(9):788-95. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208910. Epub 2016 Dec 9.
34. Hajat S, Chalabi Z, Wilkinson P, et al. Public health vulnerability to wintertime weather: time-series regression and episode analyses of national mortality and morbidity databases to inform the Cold Weather Plan for England. *Public Health*. 2016;137:26-34. doi: 10.1016/j.puhe.2015.12.015. Epub 2016 Feb 9.
35. Baker DJP, Godfrey KM, Fall CHD, et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive air disease. *Br Med J*. 1991;303:671-5.
36. Ishii M, Teramoto S. Childhood respiratory infection in the pathogenesis of COPD. *Nihon Rinsho*. 2007;65(4):617-22.
37. Savran O, Ulrik CS. Early life insults as determinants of chronic obstructive pulmonary disease in adult life. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:683-93. doi: 10.2147/COPD.S153555. eCollection 2018.
38. Bui DS, Walters HE, Burgess JA, et al. Childhood Respiratory Risk Factor Profiles and Middle-Age Lung Function: A Prospective Cohort Study from the First to Sixth Decade. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(9):1057-66. doi: 10.1513/AnnalsATS.201806-374OC.
39. Stoller JK, Aboussouan LS. 1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005;365:2225-36.
40. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego dotyczące wykonywania badań spirometrycznych. Rozdział Boros P, Franczuk M, Wesołowski S. Zasady interpretacji wyników badania spirometrycznego. *Pneumonol Alergol Pol*. 2004;72:19-28.
41. Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, et al. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonol Alergol Pol*. 2014;82:227-63.