

Tadeusz M. Zielonka

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Palenie papierosów a choroby śródmiąższowe płuc? Komentarz do artykułu E. Wiatr „Choroby śródmiąższowe związane z paleniem tytoniu”

Smoking and interstitial lung disease? Commentary to the article of E. Wiatr “Smoking-related interstitial lung diseases”

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 341–343

W jednym z ostatnich numerów „Pneumologii i Alergologii Polskiej” ukazał się bardzo ważny artykuł prof. E. Wiatr, uświadamiający, że szkodliwość palenia papierosów nie ogranicza się do wywoływania powszechnie znanych chorób, takich jak przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) i rak płuca, ale odpowiedzialne jest także za powstawanie niektórych chorób śródmiąższowych płuc (ILD), takich jak histiocytoza z komórek Langerhansa, złączające śródmiąższowe zapalenie płuc (DIP) i zapalenie oskrzelików współistniejące z chorobą śródmiąższową (RB-ILD) [1]. Ten rzetelnie napisany artykuł może sprawić wrażenie, że palenie papierosów wywiera jedynie szkodliwy wpływ na rozwój chorób śródmiąższowych płuc. Tymczasem znane są dobrze udokumentowane doniesienia wskazujące na ochronną rolę dymu nikotynowego w rozwoju ILD. Gdyby tak było, to byłby to jeden z nielicznych przykładów pozytywnego działania papierosów na układ oddechowy. Wcześniej zaobserwowano korzystny wpływ nikotyny we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, chorobie, u której podłoża, podobnie jak ILD, leżą zaburzenia immunologiczne [2].

Trudno zgodzić się ze stwierdzeniem, że coraz częściej do chorób związanych z paleniem papierosów zalicza się samoistne włóknienie płuc (IPF). O ile nie ulega wątpliwości, że DIP wiąże się

z paleniem papierosów, o tyle nie jest to tak jednoznaczne w przypadku zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP). Doniesienia mówiące o zwiększonym odsetku palaczy wśród chorych na IPF pochodziły głównie sprzed 10–20 lat. W tych pracach w wielu przypadkach rozpoznanie choroby nie było potwierdzone histopatologicznie. Nie można wykluczyć, że niektórzy chorzy zakwalifikowani do grupy samoistnego włóknienia płuc w rzeczywistości chorowali na DIP lub RB-ILD, czyli choroby nikotynozależne. Jak wytłumaczyć sprzeczność pomiędzy stwierdzeniem, że palenie papierosów sprzyja rozwojowi IPF, a równocześnie, że wiąże się z lepszym rokowaniem i dłuższym czasem przeżycia tych chorych? Zgodnie z przyjętym konsensusem *European Respiratory Society* (ERS) i *American Thoracic Society* (ATS) [3], palenie papierosów jest wymienione jako jeden z siedmiu czynników wydłużających czas przeżycia chorych na IPF. Przedmiotem dyskusji nie jest kwestia, czy tak jest, lecz dlaczego tak się dzieje. King i wsp. [4] wykazali, że chorzy na IPF palący papierosy mają lepsze rokowanie niż byli palacze i osoby nigdy niepalące papierosów. Choć ukazały się artykuły sugerujące, że palenie papierosów jest niezależnym czynnikiem rozwoju IPF [5], to gdy oddzielono byłych palaczy od aktualnych, okazało się, że u osób palących papierosy nie obserwowano zwiększenia

Adres do korespondencji: e-mail: tmzielonka@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 17.02.2009 r.
Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 0867–7077

ryzika zachorowania na IPF [5]. Wykazano, że chorzy na IPF palący papierosy rzadziej mają słyszalne trzeszczenia nad płucami, częściej mają stwierdzone palce pałeczkowate, lepiej tolerują wysiłek fizyczny, mają lepszą wymianę gazową, większe objętości płuc, zmniejszenie FEV₁/VC oraz sprężystości płuc w badaniach czynnościowych układu oddechowego, a także mają bardziej nasilone cechy nadciśnienia płucnego w obrazie radiologicznym w porównaniu z chorymi, którzy nigdy nie palili papierosów [6]. Różnice czynnościowe układu oddechowego tłumaczy się występowaniem rozedmy u osób palących papierosy, co powoduje u chorych na IPF mieszany (restrykcyjno-obturacyjny) charakter zmian czynnościowych. Palenie papierosów wpływa na obraz histopatologiczny u chorych na IPF, powodując zmniejszenie całkowitej liczby komórek, zwiększenie liczby makrofagów wypełniających przestrzenie pęcherzykowe i nasilając cechy wtórnego zapalenia [4]. Nie obserwuje się jednak istotnych różnic histopatologicznych między palaczami a byłymi palaczami chorującymi na IPF. Również badania Flaherty i wsp. [7] potwierdzają ochronne działanie papierosów u chorych na IPF. Są doniesienia wskazujące, że palenie papierosów hamuje proliferację i chemotaksję fibroblastów, odgrywających rolę w naprawie uszkodzonych płuc, a równocześnie w patogenezie IPF [8]. Te obserwacje mogą tłumaczyć mechanizm, w jakim palenie papierosów zmniejsza rozwój włóknienia płuc. Wśród teorii wyjaśniających patogenezę IPF na uwagę zasługuje koncepcja włóknienia płuc jako konsekwencji uszkodzenia nabłonka oddechowego i zaburzenia procesu naprawy [9]. Palenie papierosów, hamując proliferację i chemotaksję fibroblastów, może ograniczać rozwój IPF.

Niezależnie o dylematów dotyczących udziału palenia papierosów w rozwoju włóknienia płuc, zaobserwowano, że nikotynizm wywiera ochronny wpływ na rozwój innychILD, szczególnie chorób ziarniniakowych [10]. Świadczyć może o tym niewielki odsetek palaczy wśród chorych na alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP) [11, 12]. Badania eksperymentalne u zwierząt wykazały ochronny wpływ nikotyny na rozwój tej choroby [13]. Wywoływała ona silny hamujący wpływ na gromadzenie się limfocytów w płucach i w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego. Jednak w eksperymentach *in vitro* badano jedynie wpływ nikotyny, podczas gdy w trakcie palenia papierosów do organizmu dostaje się wiele innych substancji szkodliwych. Równocześnie nie tylko nikotyna, ale też inne składniki dymu nikotynowego wykazują immunosupresyjne działanie

[13]. Również u chorych na sarkoidozę odsetek osób palących papierosy jest niewielki [14]. Dym papierosowy wywiera hamujący wpływ na układ immunologiczny, a zwłaszcza na mechanizmy odpowiedzi komórkowej [15]. ZiarniniakoweILD, takie jak sarkoidoza czy AZPP, spowodowane są nieprawidłową lub nadmierną odpowiedzią immunologiczną na znany (w przypadku AZPP) lub nieznaną (w sarkoidozie) antygen. Być może za sprawą oddziaływania dymu papierosowego na układ immunologiczny rzadziej dochodzi do rozwoju tych chorób. Palenie papierosów powoduje zwiększenie w płucach liczby granulocytów obojętnochłonnych i makrofagów oraz zmniejszenie liczby limfocytów i komórek dendrytycznych [15, 16]. WILD wyróżnia się choroby, w których dominującą rolę w patogenezie odgrywają granulocyty obojętnochłonne, kwasochłonne, makrofagi lub limfocyty. Być może w chorobach ziarniniakowych charakteryzujących się limfocytarnym zapaleniem pęcherzyków płucnych, takich jak sarkoidoza czy AZPP, palenie papierosów hamuje rozwój choroby. Zaburzenie równowagi między cytokinami Th₁/Th₂ jest kluczowe w rozwoju chorób ziarniniakowych i być może jest to punkt uchwytu potencjalnego wpływu immunomodulacyjnego nikotyny [17, 18]. Samoistne włóknienie płuc należy do chorób o mieszanym udziale poszczególnych komórek immunologicznych, stąd być może niejednoznaczna ocena wpływu nikotynizmu na rozwój choroby. Problem ten z pewnością wymaga dalszych badań, ale coraz więcej jest danych, że wILD obserwuje się ochronny wpływ palenia papierosów.

Pojawiły się także doniesienia wskazujące na niekorzystny wpływ papierosów na dyfuzję płuc u chorych ze zmianami śródmiąższowymi w płucach w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów [19]. Ostatnie badania sugerują również rolę palenia papierosów jako czynnika w rozwoju ostrego eozynofilowego zapalenia płuc [20].

Oczywiście komentarz ten w najmniejszym stopniu nie jest obroną niezwykle szkodliwego dla zdrowia pod wieloma względami nałogu palenia papierosów. Obserwacje wskazujące na ochronny wpływ palenia papierosów na rozwójILD w niczym nie umniejszają szkodliwej roli tego nałogu i nie mogą go ani usprawiedliwiać, ani tym bardziej zalecać jako formy leczenia czy profilaktyki. Rzetelność prezentacji wymaga przedstawiania również faktów, które nie pasują do głoszonej ideologii.

Piśmiennictwo

1. Wiatr E. Choroby śródmiąższowe związane z paleniem tytoniu. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76: 265–270.

2. Louvet B., Buisine M.P., Desreumaux P. i wsp. Transdermal nicotine decreases mucosal IL-8 expression but has no effect on mucin gene expression in ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 1999; 5: 174–181.
3. Costabel U., King Jr T.E. International consensus statement on idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 163–167.
4. King jr T.E., Schwartz M.I., Brown K. i wsp. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1025–1032.
5. Baumgartner K.B., Samet J.M., Stidley C.A., Colby T.V., Waldron J.A. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 242–248.
6. King jr T.E., Tooze J.A., Schwartz M.I., Brown K.R., Cherniack R.A. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1171–1181.
7. Flaherty K.R., Toews G.B., Travis W.D. i wsp. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 275–283.
8. Nakamura Y., Romberg D.J., Tate L. i wsp. Cigarette smoke inhibits lung fibroblast proliferation and chemotaxis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1497–1503.
9. Selman M., King T.E., Pardo A; ATS; ERS; ACCP. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 136–151.
10. Maier L.A. Is smoking beneficial for granulomatous lung diseases? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 893–895.
11. Dangman K.H., Storey E., Schenck P., Hodgson M.J. Effects of cigarette smoking on diagnostic tests for work-related hypersensitivity pneumonitis: data from an outbreak of lung disease in metalworkers. *Am. J. Industrial Med.* 2004; 45: 455–467.
12. Warren C.P. Extrinsic allergic alveolitis: a disease commoner in nonsmokers. *Thorax* 1977; 32: 567–569.
13. Blanchet M.R., Israël-Assayag E., Cormier Y. Inhibitory effect of nicotine on experimental hypersensitivity pneumonitis in vivo and in vitro. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 903–909.
14. Newman L.S., Rose C.S., Bresnitz E.A. i wsp. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 1324–1330.
15. Chorostowska-Wynimko J. Wpływ palenia tytoniu na mechanizmy komórkowe w układzie oddechowym. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76: 174–179.
16. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2002; 2: 372–377.
17. Nouri-Shirazi M., Guinet E. Evidence for the immunosuppressive role of nicotine on human dendritic cell functions. *Immunology* 2003; 109: 365–373.
18. McCue J.M., Link K.L., Eaton S.S., Freed B.M. Exposure to cigarette tar inhibits ribonucleotide reductase and blocks lymphocyte proliferation. *J. Immunol.* 2000; 165: 6771–6775.
19. Westedt M.L., Hazes J.M., Breedveld F.C., Sterk P.J., Dijkman J.H. Cigarette smoking and pulmonary diffusion defects in rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 1998; 18: 1–4.
20. Patel R.R., Ryu J.H., Vassallo R. Cigarette smoking and diffuse lung disease. *Drugs* 2008; 68: 1511–1527.