

LĒTINĖ OBSTRUKcinĖ PLAUČIŲ LIGA II: Kraujo uždegimo žymenų pokyčiai lėtinei obstrukcinei plaučių ligai paūmėjus

Virginija Šileikienė

Vilniaus universiteto Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika,
VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

ĮVADAS

LOPL būdingi periodiniai pablogėjimai, kurių metu pasunkėja respiraciniai simptomai (dusulys, kosulys, skrepliavimas), pablogėja kvėpavimo funkcijos rodikliai, fizinio krūvio toleravimas ir gyvenimo kokybė. Sergant sunkia LOPL kiekvienas paūmėjimas gali baigtis ligonio mirtimi [1]. Net paūmėjimui praėjus, kvėpavimo funkcija ir fizinis pajėgumas ilgai negrįžta iki prieš tai buvusio rodiklių lygio. Todėl itin svarbu išvengti paūmėjimų, juos prognozuoti, nustatyti jų kilmę ir laiku paskirti tinkamą gydymą.

Dauguma (50–87 proc.) LOPL paūmėjimų yra infekcinės (dažniausiai bakterinės) kilmės, o kitą dalį sudaro neinfekciniai (imuniniai) paūmėjimai [2, 3]. Dažniausiai bronchų aspirato pasėliuose išauga *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catharhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus* ir *Pseudomonas aeruginosa* [4]. Paūmėjimą gali sukelti tiek kolonizuojančių bakterijų kiekio padidėjimas, tiek prisidėjusi kitos rūšies bakterinė infekcija [5]. Patogeninių bakterijų radimas remisijos grupės tiriamųjų bronchų aspirate paaiškinamas nuolatine bakterijų kolonizacija sergančiųjų LOPL kvėpavimo takuose. Pastebėta, kad šiems ligoniams LOPL paūmėja dažniau [6].

LOPL paūmėjimas susijęs ne tik su

kvėpavimo takų, bet ir su sisteminio uždegimo sustiprėjimu. Net ligos remisijos metu sergančiųjų LOPL kraujyje randama didesnė, palyginti su sveikais asmenimis, uždegimo žymenų – leukocitų skaičiaus, CRB, fibrinogeno, uždegimą skatinančių citokinų koncentracija [7]. Ligai paūmėjus šių žymenų kiekis gerokai padidėja, o paūmėjimui praėjus vėl sumažėja [8].

KRAUJO UŽDEGIMO ŽYMENYS

C reaktyvusis baltymas. Ūminio uždegimo proceso metu CRB koncentracija gali padidėti 20–25 kartus ir gerokai daugiau, todėl jis priskiriamas ūminės fazės baltymų grupei. CRB yra geras uždegimo ir audinių pažeidimo žymuo. Jis svarbus LOPL patogenezei, nes skatina fagocituojančių ląstelių aktyvumą, aktyvina komplementą, opsonizuoja bakterijas, parazitus, plazmines membranas ir skatina jų šalinimą su fagocitinėmis ląstelėmis [1]. Sustiprėjus uždegimui, esant audinių pažeidimui ar infekcijai padaugėja IL–6, IL–1 ir TNF– α . Šie citokinai skatina CRB sintezę hepatocituose. Aptikta ir ekstrahepatinė šio baltymo sintezė, kuri vyksta neuronuose, monocituose, aterosklerozinėse plokštelėse, limfocituose, įvairiuose pažeistuose audiniuose [9].

LOPL suprantama kaip lėtinė plaučių liga, turinti sistemiškumo bruožų, todėl CRB,

kaip sisteminio uždegimo žymens, pokyčiai sergant šia liga tyrinėti įvairiais aspektais. Paaiškėjo, kad didesnė CRB koncentracija susijusi su blogesniais kvėpavimo funkcijos rodikliais [10], padidėjusiu bronchų reaktivumu [11], greitesniu FEV1 mažėjimu [12] ir dažnesne šių ligonių hospitalizacija bei didesniu mirštamumu [13]. Prieta išvados, kad gali būti naudinga stebėti CRB dinaminį kitimą gydant LOPL [13]. Didžiausia CRB koncentracija nustatyta pačios sunkiausios (GOLD IV) LOPL stadijos ligoniams [14]. Visa tai patvirtina uždegimo svarbą LOPL patogenezėi. Hurst vadovaujama tyrėjų grupė nustatė, kad padidėjusi CRB koncentracija, kartu vertinant ir LOPL paūmėjimo klinikinius simptomus, tokius kaip dusulys, skreplių kiekio padidėjimas ir jų spalvos pokyčiai (pūlingi skrepliai), padeda diagnozuoti ligos paūmėjimą [15].

Fibrinogenas – ne tik svarbus kraujo krešėjimo grandinės baltymas, bet ir uždegimo proceso dalyvis. Jis taip pat priskiriamas ūmios fazės baltymų grupei. Fibrinogeno du tris kartus padaugėja dėl infekcijos, todėl padidėja ir eritrocitų nusėdimo greitis. Padidėjusi fibrinogeno koncentracija pažeistame audinyje skatina granulocitų migraciją, o šie atremia pagrindinę leukocitų ir pažeistų audinių ląstelių proteazių ataką [16]. Dahl nustatė, kad padidėjusi kraujo plazmos fibrinogeno koncentracija susijusi su blogesniais kvėpavimo funkcijos rodikliais ir yra nepriklausomas LOPL paūmėjimo rizikos veiksnys [17].

Prokalcitoninas laikomas vienu jautriausių bakterinės infekcijos žymenų. Veikiamos mikroorganizmų toksinų ir uždegimo mediatorių (IL-1, TNF- α , IL-6) jį sintetina parenchiminės ląstelės [18]. Nors prokalcitonino koncentracijos padidėjimas informatyvus diagnozuojant sepsį ir sunkią pneumoniją, tačiau jo vertė LOPL paūmėjimui

1 lentelė. Kraujo uždegimo žymenys LOPL remisijos ir paūmėjimo metu.

Rodiklis	Remisija	Paūmėjimas	p reikšmė
CRB (mg/l) (n = 32)	1,95 \pm 1,4	36,0 \pm 42,5	0,01
Fibrinogenas (g/l) (n = 32)	3,5 \pm 0,45	4,8 \pm 1,35	0,005
Leukocitų skaičius (10 ⁹ /l) (n = 32)	7,0 \pm 1,65	11,2 \pm 3,9	0,002
ENG (mm/h) (n = 32)	20,6 \pm 10,8	48,4 \pm 32,9	0,04

Pastaba: duomenys pateikti vidurkio ir standartinio nuokrypio išraiška. CRB – C reaktyvusis baltymas, ENG – eritrocitų nusėdimo greitis.

nustatyti yra abejotina [19-21]. Literatūros duomenų apie prokalcitonino reikšmę LOPL paūmėjimo diagnostikai yra labai nedaug. Daniels su bendraautoriais nustatė CRB pranašumą identifikuojant bakterinį LOPL paūmėjimą ir atsaką į antibakterinį gydymą, palyginus su prokalcitoninu [19].

Tiriamieji ir tyrimo metodika. 32 į VUL SK atvykusiems LOPL sergantiems ligoniams (15 iš jų buvo LOPL remisija, o 18 nustatytas ligos paūmėjimas) paimtas kraujas uždegimo aktyvumo rodikliams nustatyti.

Tirti šie kraujo rodikliai: leukocitų skaičius, eritrocitų nusėdimo greitis (ENG), hemoglobino (Hb) koncentracija – nustatyti hematologiniais analizatoriais *Sysmex XE-5000* ir *Coulter LH-780*; C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracija kraujo serume įvertinta naudojant automatinį analizatorių *Architect ci-8200*, reagentai *Abbott*, JAV; fibrinogeno koncentracija kraujo plazmoje nustatyta analizatoriumi *Stago Compact*, reagentai *Stago*, Vokietija; prokalcitonino koncentracija kraujo plazmoje išmatuota analizatoriumi *Advia Centaur CP*, reagentai *Siemens*, Vokietija.

Tyrimo rezultatai parodyti 1 lentelėje.

Prokalcitonino koncentracijos padidėjimo kraujyje LOPL paūmėjimo metu nenustatėme.

Nustatyta tiesinė CRB rodiklio koreliacija su kitu ūminės fazės baltymu fibrinogenu ($r = 0,8$, $p < 0,01$), ENG ($r = 0,6$, $p < 0,01$), leukocitų skaičiumi ($r = 0,7$, $p < 0,01$) ir bakterijų buvimu bronchų aspirate ($r = 0,6$, $p < 0,01$), kaip ir tikėtasi – tiesinė fibrinogeno koreliacija su ENG ($r = 0,5$, $p < 0,05$), leukocitų skaičiumi ($r = 0,4$, $p < 0,05$) ir bakterijų buvimu bronchų aspirate ($r = 0,4$, $p < 0,05$).

Aptarimas. Nustatėme, kad kraujo uždegimo aktyvumo žymenų koncentracija priklauso nuo LOPL klinikinės fazės. Ištyrę ligonių, sergančių LOPL kraujo aktyvumo rodiklius ligos remisijos ir paūmėjimo metu, nustatėme patikimai didesnę CRB, fibrinogeno koncentraciją bei didesnę leukocitų skaičių ir ENG ligai paūmėjus

Akivaizdu, kad CRB ir fibrinogenas yra vertingi LOPL paūmėjimui diagnozuoti. Nustatėme tiesioginę CRB ir fibrinogeno koreliaciją, todėl manome, kad kasdienėje klinikinėje praktikoje, kuomet nėra galimybių atlikti daug laboratorinių tyrimų, šie žymenys galėtų pakeisti vienas kitą. Pritaikius logistinės regresijos modelį paaiškėjo, kad labiausiai tinkamas rodiklis LOPL paūmėjimui diagnozuoti (vertinant leukocitų skaičių, CRB, fibrinogeną ir ENG) yra leukocitų skaičius.

LOPL paūmėjimas susijęs ne tik su kvėpavimo takų, bet ir su sisteminio uždegimo sustiprėjimu. Net ligos remisijos metu sergančiųjų LOPL kraujyje randama didesnė, palyginti su sveikais asmenimis, uždegimo žymenų koncentracija. LOPL uždegimo sistemiskumą patvirtino ir mūsų duomenys, nes ligos paūmėjimo metu nustatėme didesnę CRB ir fibrinogeno koncentraciją kraujyje, didesnius ENG ir leukocitozę. Mūsų tyrimas iš esmės patvirtino Hurst su bendraautorais išvadą, kad padidėjusi CRB koncentracija,

kartu vertinant ir LOPL paūmėjimo klininius simptomus, tokius kaip dusulys, skreplių kiekio padidėjimas ir jų spalvos pokyčiai (pūlingi skrepliai) padeda diagnozuoti ligos paūmėjimą [15].

Žinodami, kad prokalcitoninas laikomas vienu jautriausių bakterinės infekcijos žymenų, o LOPL paūmėjimą dažniausiai sukelia paūmėjusi ar naujai prisidėjusi bakterinė infekcija, išskėlėme prielaidą, kad, galbūt, esant bakteriniam LOPL paūmėjimui aptiksime didesnę prokalcitonino koncentraciją. Ši prielaida nepasitvirtino: nenustatėme prokalcitonino koncentracijos padidėjimo savo tiriamiesiems LOPL paūmėjimo metu, išskyrus vieną ligonį, kuris sunkaus LOPL paūmėjimo metu susirgo dar ir plaučių uždegimu. Šis mūsų radinys leidžia manyti, kad netgi esant nekomplikuotam bakteriniam LOPL paūmėjimui, infekcija neturi tiesioginio sisteminio poveikio.

IŠVADOS

Kraujo uždegimo aktyvumo žymenų koncentracija priklauso nuo LOPL klinikinės fazės. Kvėpavimo takų uždegimo sustiprėjimą LOPL paūmėjimo metu gerai atspindi klasikiniai kraujo uždegimo aktyvumo žymenys – CRB, ENG, fibrinogenas, leukocitų skaičius bei bronchų aspirato mikrobiologinio tyrimo rezultatai. Prokalcitoninas neturi diagnostinės vertės kvėpavimo takų uždegimui ir jo paūmėjimui vertinti sergant LOPL.

Pablogėjus sergančiojo LOPL paciento būklei rekomenduojama tirti kraujo leukocitų skaičių, CRB, ENG ir fibrinogeną, nes šių rodiklių koncentracijos padidėjimas patikimai rodo LOPL paūmėjimą.

LITERATŪRA

1. Wouters EFM, Groenewegen KH, Dentener MA, Vernooy JHJ. Systemic inflammation in chronic

- obstructive pulmonary disease. The role of exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 626–634.
2. Sethi S, Murphy TF. Infection in the Pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2355–2365.
 3. Kherad O, Kaiser L, Bridevaux PO, Sarasin F, Thomas Y, Janssens JP, Rutschmann OT. Upper-respiratory viral infection, biomarkers, and COPD exacerbations. *Chest* 2010; 138: 896–904.
 4. Sykes A, Mallia P, Johnston SL. Diagnosis of pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 642–646.
 5. Sethi S, Wrona C, Eschberger K, Lobbins P, Cai X, Murphy TF. Inflammatory profile of new bacterial strain exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 491–497.
 6. Sethi S, Murphy TF. Infection in the Pathogenesis and Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2355–2365.
 7. Lacoma A, Prat C, Andreo F, Dominguez J. Biomarkers in the management of COPD. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 112, 96–104.
 8. Franciosi LG, Page CP, Celli BR, Cazzola M, Walker MJ, Danhof M, et al. Markers of exacerbation severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2006; 7: 74.
 9. Black S, Kuchner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004; 279(47): 48487–48490.
 10. de Torres JP, Cordoba-Lanus E, Lopez-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006; 27(5): 902–907.
 11. Kony S, Zureik M, Driss F, Neukirch C, Leynaert B, Neukirch F. Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein (CRP): a population based study. *Thorax* 2004; 59(10): 892–896.
 12. Man SF, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61(10): 849–853.
 13. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(3): 250–255.
 14. Folchini F, Nonato NL, Feofiloff E, D’Almeida V, Nascimento O, Jardim JR. Association of oxidative stress markers and C-reactive protein with multidimensional indexes in COPD. *Chronic Respiratory Disease* 2011; 8: 101–108.
 15. Hurst RJ, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TMA, Bilello JA, Hagan GW et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 867–874.
 16. Kučinskienė ZA. Klinikinės biochemijos ir laboratorinės diagnostikos pagrindai. VU leidykla, 2008.
 17. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1008–1011.
 18. Schuetz P, Amin DN, Greenwald JL. Role of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections. *Chest* 2012; 141: 1063–1073.
 19. Daniels JMA, Schoorl M, Snijders D, Knol DL, Lutter R, Jansen HM, Boersma WG. Procalcitonin vs C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Chest* 2010; 138: 1108–1115.
 20. Loebinger MR, Shoemark A, Berry M, Kemp M, Wilson R. Procalcitonin in stable and unstable patients with bronchiectasis. *Chronic Respiratory Disease* 2008; 5: 155–160.
 21. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, et al. Copeptin, C – reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131:1058–1067.