

KLINIKINIAI TYRIMAI

C reaktyviojo baltymo koncentracija sergant lėtine obstrukcine plaučių liga ir bronchų astma

Daiva Urbonienė¹, Raimundas Sakalauskas¹, Brigita Šitkauskienė^{1, 2}

Kauno medicinos universiteto ¹Pulmonologijos ir imunologijos klinika,

²Biomedicinių tyrimų instituto Pulmonologijos laboratorija

Raktažodžiai: lėtine obstrukcinė plaučių liga, bronchų astma, C reaktyvusis baltymas, sisteminis uždegimas.

Santrauka. Lėtine obstrukcinė plaučių liga ir bronchų astma – tai lėtinės uždegiminės kvėpavimo takų ligos. Daugėja mokslinių tyrimų duomenų, kad, sergant šiomis ligomis, lėtinis uždegiminis procesas neapsiriboja tik kvėpavimo takais, bet gali būti sisteminio pobūdžio.

Tyrimo tikslas. Įvertinti C reaktyviojo baltymo kiekį plazmoje pacientams, sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga ir bronchų astma bei C reaktyviojo baltymo sąsają su plaučių ventiliacijos rodikliais ir rūkymo intensyvumu.

Metodai. Ištirti 87 asmenys: 41 sergantis lėtine obstrukcine plaučių liga, 30 sergančiųjų bronchų astma ir 16 kontrolinės grupės asmenų. Visiems tiriamiesiems atlikti plaučių funkcijos tyrimai, nustatyta C reaktyviojo baltymo koncentracija plazmoje, apskaičiuotas kūno masės indeksas, rūkymo intensyvumas.

Rezultatai. Lėtine obstrukcine plaučių liga sergančiųjų plazmoje nustatyta didesnė C reaktyviojo baltymo koncentracija nei sergančiųjų bronchų astma ir kontrolinės grupės asmenų ($8,37 \pm 1,14$ palyginti su $3,14 \pm 0,67$ ir $2,39 \pm 0,59$ mg/l, atitinkamai, $p < 0,001$). Rūkančių ir metusių rūkyti lėtine obstrukcine plaučių liga sergančiųjų plazmoje nustatyta didesnė C reaktyviojo baltymo koncentracija nei nerūkančių šios grupės asmenų ($8,38 \pm 1,52$ ir $10,4 \pm 2,22$ palyginti su $4,10 \pm 0,86$ mg/l, atitinkamai, $p < 0,05$). Lėtine obstrukcine plaučių liga sergančiųjų grupėje nustatyta sąsaja tarp C reaktyviojo baltymo koncentracijos ir FEV_1 ($R = -0,463$, $p = 0,002$), FEV_1/FVC ($R = -0,449$, $p = 0,003$), rūkymo intensyvumo ($R = 0,572$, $p = 0,001$). Kitų grupių tiriamiesiems sąsajos tarp C reaktyviojo baltymo ir tirtųjų rodiklių nenustatyta.

Išvados. Remiantis šio tyrimo duomenimis, galima teigti, kad lėtinis sisteminis uždegimas yra viena iš reikšmingų lėtinės obstrukcinės plaučių ligos patogenezės grandžių bei pagrįsti prielaidą, kad rūkymas yra susijęs su sisteminio uždegimo išsivystymu bei tolesniu jo persistavimu sergant lėtine obstrukcine plaučių liga.

Įvadas

Lėtine obstrukcinė plaučių liga (LOPL) ir bronchų astma yra priskiriamos lėtinėms obstrukcinėms kvėpavimo takų ligoms, kurioms būdinga bronchų obstrukcija ir lėtinis persistuojantis uždegimas (1, 2). Remiantis naujausiais klinikinių tyrimų duomenimis, manoma, kad, sergant šiomis ligomis, uždegiminis procesas vyksta ne tik kvėpavimo takuose, bet gali būti sisteminio pobūdžio (3–7).

Šiuo metu vyrauja nuomonė, kad LOPL yra multiorganinė liga. Nors, sergant LOPL, dominuoja plaučių pažeidimas, tačiau randama ir reikšmingų sisteminių

pokyčių, pvz., kūno masės mažėjimas, skeleto raumėnų atrofija ir disfunkcija, osteoporozė, širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimas, depresija ir kt. (5, 6, 8–10). Sisteminiai pažeidimai susiję su galimu persistuojančiu sisteminiu uždegimu (8, 10). Šios hipotezės prielaidos yra įvairių sisteminio uždegimo žymenų (naviko nekrozės faktoriaus α (TNF- α), interleukino 6 (IL-6), interleukino 8 (IL-8), fibrinogeno, lipopolisacharidus sujungiančio baltymo (LSB), tirpaus TNF transmembraninio receptoriaus 75 (sTNF-R75), serumo amiloido A bei kitų) radimas sergančiųjų LOPL kraujyje (3, 10, 11). Kai kurie autoriai nurodo, kad

sergantiesiems bronchų astma aptiko serumo amiloido A, plazmos fibrinogeno bei kitų uždegimo žymenų pokyčių, kurie gali būti siejami su sisteminiu uždegimu (6, 12, 13). Remiantis šiais duomenimis, galima daryti prielaidą, kad sisteminis uždegimas yra vienas iš galimų lėtinių obstrukcinių kvėpavimo takų ligų patogenezės komponentų (3, 5), tačiau duomenų šiam patogeneziniam mechanizmui patvirtinti vis dar nepakanka.

Vienas informatyviausių uždegiminio proceso baltymų, kurio sintezė vyksta atsakant į audinių pažeidimą ar uždegimą, yra ūminės fazės baltymas – C reaktyvusis baltymas (CRB), anksti ir lengvai aptinkamas kraujotakoje (13, 14). Atliekant mokslinius tyrimus, šis baltymas vis dažniau naudojamas įvairių ligų metu (širdies ir kraujagyslių sistemos, cukrinio diabeto, lėtinio kvėpavimo nepakankamumo ir kt.) sisteminiam uždegimui bei prognozei įvertinti (14–17). Tačiau išsamnių tyrimų, vertinančių CRB pokyčius bei jų reikšmę lėtinių obstrukcinių kvėpavimo takų ligoms, nėra.

Šio tyrimo tikslas – nustatyti CRB, kaip sisteminio uždegiminio žymens, koncentraciją pacientams, sergantiems LOPL ir bronchų astma bei CRB sąsają su plaučių ventilacijos rodikliais ir rūkymo intensyvumu.

Tirtųjų kontingentas ir tyrimo metodai

Tyrimas atliktas gavus Kauno regioninio Biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimą ir pacientams pasirašius informuoto sutikimo formą. Iš Kauno medicinos universiteto klinikose ambulatoriškai konsultuotų pacientų tyrimui atrinkti vyrai ir moterys nuo 30 iki 80 metų.

1. Sergantys stabilia vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL, diagnozuota remiantis Pasaulinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease* – GOLD) kriterijais (1) (n=41).
2. Sergantys persistuojančia bronchų astma, diagnozuota remiantis Pasaulinės astmos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Asthma* – GINA) kriterijais (2) (n=30).
3. Sveiki asmenys, kurių forsuito iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (FEV_1) ≥ 80 proc. normatyvinio dydžio, sudarė kontrolinę grupę (n=16).

Visų grupių tiriamieji nesirgo autoimuninėmis ir kitomis sunkiomis lėtinėmis ligomis, keturias savaites iki tyrimo nebuvo sirgę infekcinėmis ligomis, nebuvo vartoję inhaliuojamųjų ar geriamųjų gliukokortikosteroidų šešias savaites ir (ar) ilgo poveikio bronchus plečiančiųjų vaistų keturias savaites iki tyrimo.

Nė vienam LOPL grupės pacientui nenustatyta α_1

antitripsino stoka.

Rūkymo intensyvumas. Rūkymo intensyvumas apskaičiuotas pakmečiais, padalijus skaičių cigarečių, surūkytų per dieną, iš 20 ir padauginus iš rūkymo trukmės metais. Rūkančiais laikyti asmenys, kurie per dieną surūko bent vieną cigaretę. Metusiais rūkyti laikyti tiriamieji, kurie nerūkė ilgiau kaip dvejus metus.

Plaučių funkcijos tyrimas. Plaučių funkcija tirta spirometru „CustoVitM“ (Custo Med, Vokietija), nustatant plaučių ventilacijos rodiklius: FEV_1 ir forsuitą gyvybinę plaučių talpą (FVC). Pagal visuotinai priimtą metodiką kiekvienas tiriamasis atliko ne mažiau kaip tris kokybiškus forsuito iškvėpimo veiksmus ir buvo atrinkti didžiausi plaučių ventilacijos rodikliai (18).

Kraujo tyrimai. Visiems pacientams kraujo tyrimui buvo imama periferinės venos punkcijos metu į vakuuminį mėgintuvėlį su 0,072 ml 7,5 proc. koncentracijos K_3EDTA (Vacutainer®, BD, JAV). CRB tirtas plazmos baltymų analizatoriumi BNTM100 naudojant N High Sensitivity CRP reagentų rinkinius (Dade Behring, JAV), kurių žemutinė matavimo riba – 0,15 mg/l. α_1 antitripsino tyrimai atlikti plazmos baltymų analizatoriumi BNTM100, naudojant N Antiserum to Human alpha 1-antitripsin reagentų rinkinius (Dade Behring, JAV).

Kūno masės indeksas. KMI apskaičiuotas kūno masę (kg) padalijus iš ūgio kvadratu (m^2).

Statistinė analizė. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant „SPSS 15.0 for Windows“ programinį paketą. Atskirų grupių požymių skirtumo reikšmingumui įvertinti taikytas Kruskal-Wallis testas. Ryšys tarp tirtųjų parametrų nustatytas regresinės analizės metodu taikant Spearmano koeficientą. Duomenų skirtumas statistiškai reikšmingas, kai $p < 0,05$.

Rezultatai

Pagrindinės tirtų parametrų charakteristikos pateikiamos lentelėje. Visų grupių pacientų amžiaus ir KMI vidurkiai reikšmingai nesiskyrė. LOPL sergančiųjų grupėje vyrų buvo daugiau nei sergančiųjų bronchų astma ir kontrolinėje grupėje. Rūkančių bei metusių rūkyti asmenų skaičius LOPL sergančiųjų grupėje buvo reikšmingai didesnis lyginant su bronchų astma sergančiųjų bei kontrole grupė, tačiau rūkymo intensyvumas (pakmečiai) tarp šių asmenų tiriamosiose grupėse nesiskyrė. LOPL sergančių pacientų plaučių ventilacijos rodikliai FEV_1 ir FEV_1/FVC buvo reikšmingai mažesni nei sergančiųjų bronchų astma ir kontrolinės grupės asmenų. Bronchų astma sergančiųjų grupės FEV_1 buvo reikšmingai mažesnis nei kontrolinės grupės asmenų, o FEV_1/FVC reikšmingai nesiskyrė.

Lentelė. Pagrindinės tirtų parametrų charakteristikos

Rodiklis	LOPL n=41	Bronchų astma n=30	Kontrolė n=16
Amžius (metai)	61±1	57±2	56±3
Lytis (vyrai/moterys)	31/10	8/22	8/8
Rūkymas (nerūkantieji/rūkantieji/metusieji rūkyti)	8/16/17	22/4/4	10/2/4
Rūkymo intensyvumas rūkančiųjų/metusiųjų rūkyti (pakmečiai)	30±5/37±3	31±6/20±5	35±21/22±9
FEV ₁ (proc. normatyvinio dydžio)	58±3*	85±4**	110±4
FEV ₁ /FVC	53±2*	93±3	94±2
KMI (kg/m ²)	28,9±0,8	30,1±1,1	28,9±1,3

FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę. FVC – forsuita gyvybinė plaučių talpa.

KMI – kūno masės indeksas.

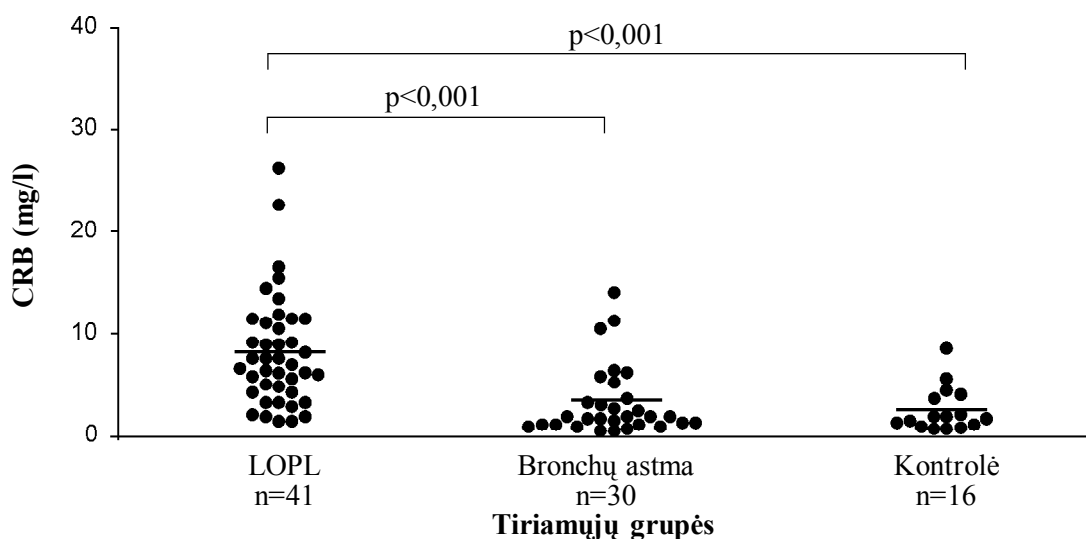
Duomenys pateikiami nurodant atvejų skaičių n arba vidurkį ± standartinę vidurkio paklaidą.

* p<0,05 lyginant su bronchų astmos bei kontrolės grupėmis.

** p<0,05 lyginant su kontrolės grupe.

Atlikus didelio jautrumo CRB tyrimą, nustatyta, kad CRB koncentracija plazmoje viršijo normos ribą (t. y. 3,10 mg/l) 85 proc. LOPL sergančiųjų, 30 proc. bronchų astma sergančiųjų bei 21 proc. kontrolinės grupės tiriamųjų. LOPL sergančiųjų grupėje CRB koncentracija plazmoje buvo reikšmingai didesnė nei sergančiųjų bronchų astma ir kontrolinės grupės tiriamųjų (8,37±1,14 palyginti su 3,14±0,67 ir 2,39±0,59 mg/l, atitinkamai, p<0,001) (1 pav.). Bronchų astma sergančiųjų bei kontrolinės grupės tiriamųjų CRB koncentracijos plazmoje reikšmingai nesiskyrė.

Sergančiuosius LOPL pagal rūkymo įpročius sugrupavome į rūkančiuosius, metusius rūkyti ir nerūkančius (niekada nerūkiusius). Šių pogrupių pacientų amžiaus, KMI ir plaučių ventiliacijos rodiklių vidurkiai reikšmingai nesiskyrė (amžius – 64±2, 64±2, 67±3 metų, atitinkamai, p>0,05; KMI 26±0,8, 31±1,3, 30±1,6 kg/m², atitinkamai, p>0,05; FEV₁ 59±5, 56±3, 61±5 proc. normos dydžio, atitinkamai, p>0,05; FEV₁/FVC 51±2, 52±3, 54±4 proc., atitinkamai, p>0,05). Rūkymo intensyvumas (pakmečiai) tarp rūkančiųjų ir metusiųjų rūkyti LOPL sergančiųjų pogrupių taip pat



1 pav. CRB koncentracija LOPL, bronchų astma sergančiųjų ir kontrolinės grupės tiriamųjų plazmoje

reikšmingai nesiskyrė (lentelė). Nustatėme, kad rūkančiųjų ir metusių rūkyti LOPL sergančiųjų CRB koncentracijos plazmoje yra statistiškai reikšmingai didesnės nei niekada nerūkiusių šios grupės asmenų ($8,38 \pm 1,52$ ir $10,4 \pm 2,22$ palyginti su $4,10 \pm 0,86$ mg/l, atitinkamai, $p < 0,05$) (2 pav.), o rūkančiųjų ir metusių rūkyti LOPL sergančiųjų CRB koncentracijos plazmoje reikšmingai nesiskyrė.

LOPL sergančiųjų grupėje nustatytos atvirkštinės sąsajos tarp CRB koncentracijos ir FEV_1 ($R_s = -0,463$, $p = 0,002$) (3A pav.) bei FEV_1/FVC ($R_s = -0,449$, $p = 0,003$). Šios grupės rūkantiems ir metusiems rūkyti pacientams tyrimo metu nustatyta tiesioginė sąsaja tarp CRB kiekio ir rūkymo intensyvumo ($R_s = 0,572$, $p = 0,001$) (3B pav.).

Bronchų astma sergančiųjų grupėje nenustatyta CRB koncentracijos plazmoje sąsajų nei su FEV_1 (3A pav.) bei FEV_1/FVC , nei su rūkymo intensyvumu (pakmečiais) (3B pav.) (atitinkamai – su FEV_1 $R_s = 0,038$, $p = 0,843$; FEV_1/FVC $R_s = 0,065$, $p = 0,735$; rūkymo intensyvumu $R_s = 0,257$, $p = 0,623$).

Kontrolinės grupės tiriamiesiems CRB sąsajų nenustatėme nei su vienu iš tirtųjų rodiklių (atitinkamai – su FEV_1 $R_s = -0,326$, $p = 0,218$; FEV_1/FVC $R_s = -0,210$, $p = 0,436$; rūkymo intensyvumu $R_s = 0,371$, $p = 0,468$).

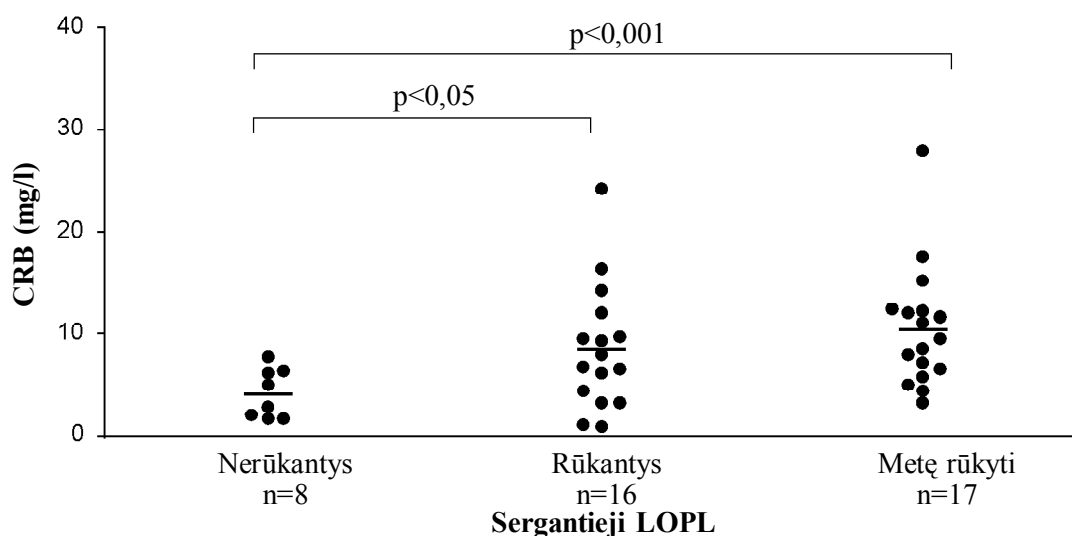
Rezultatų aptarimas

Tyrimo metu lėtinių obstrukcinių kvėpavimo takų ligų patogenezėi būdingą lėtinį uždegimą vertinome ne kaip lokaliai vykstantį imuninį atsaką, o kaip sisteminį uždegiminį procesą. Šis tyrimas parodė, kad LOPL sergančiųjų pacientų CRB koncentracija plazmoje yra didesnė nei sergančiųjų bronchų astma ir

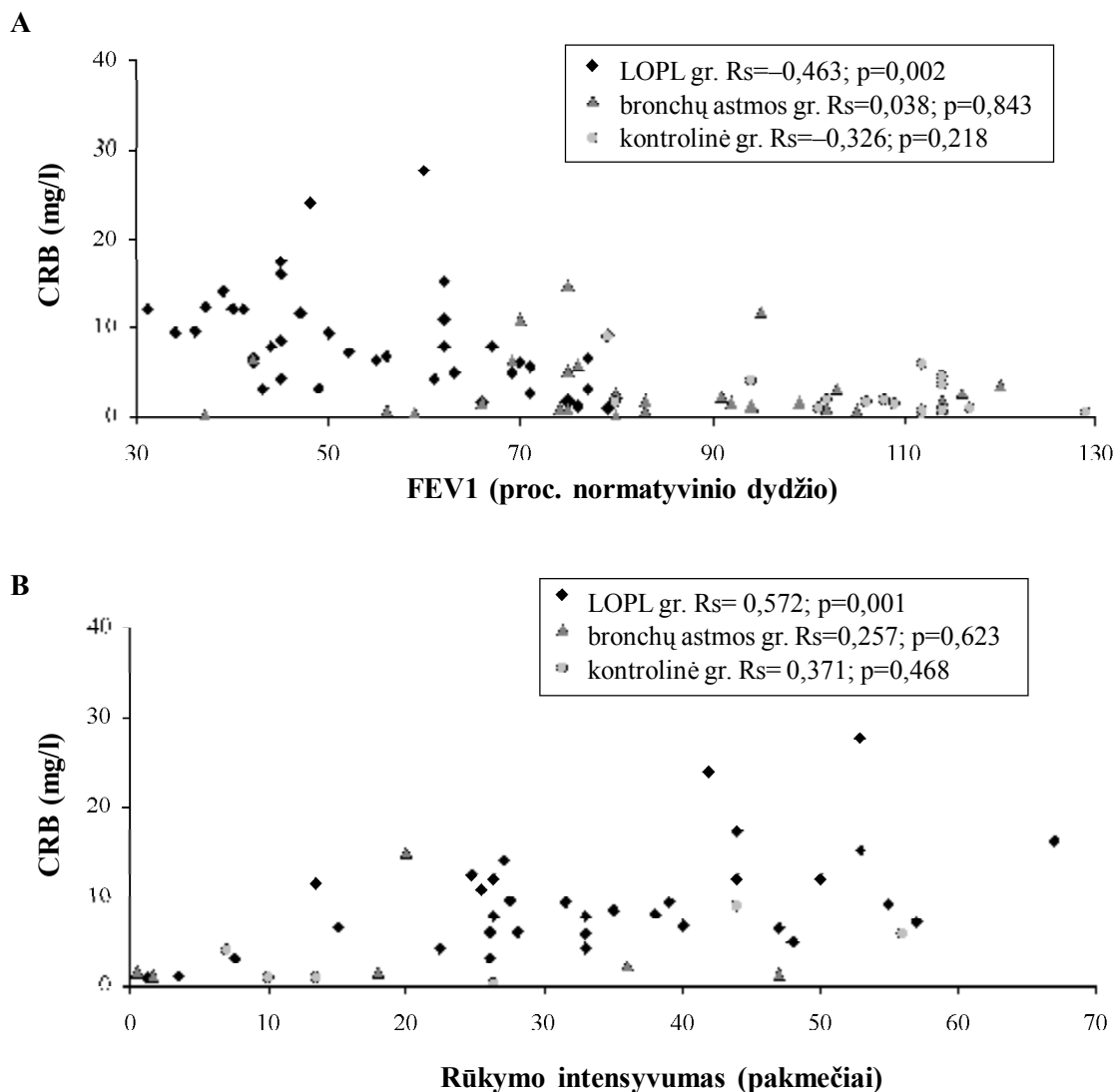
kontrolinės grupės tiriamųjų. LOPL sergančiųjų CRB koncentracija yra susijusi (atvirkščiai proporcinga) su FEV_1 , FEV_1/FVC rodikliais. Be to, nustatyta LOPL sergančiųjų CRB koncentracijos priklausomybė nuo rūkymo intensyvumo (pakmečių). Remiantis šio tyrimo duomenimis, galima pagrįsti prielaidą, kad LOPL patogenezėi yra reikšmingas sisteminis uždegimas, kurio išsivystymui ir tolesniam vyksmui (persistencijai) yra reikšmingas rūkymas.

Pastaraisiais metais skelbiami mokslinių publikacijų duomenys apie įvairių uždegimo žymenų kiekio padidėjimą kraujotakoje tiek sergant LOPL (3), tiek ir bronchų astma (6, 13), sudarė prielaidą hipotezei, kad, sergant šiomis ligomis, uždegimas gali būti sisteminio pobūdžio, be to, vis dar išlieka žinių stoka, neleidžianti suformuluoti išsamesnių apibendrinimų (3), nulemia šios srities klinikinių tyrimų poreikį.

Pasirinkome CRB, kaip rodiklį sisteminiam uždegimui įvertinti, nes jis yra vienas informatyvių bei klinikinėje praktikoje lengvai prieinamų sisteminio uždegiminio atsako rodiklių (14, 15). Tai ūminės fazės baltymas, kurio sintezė, kaip atsakas į audinių pažeidimą ar uždegimą, vyksta hepatocituose, taip pat ir lokaliai audiniuose (14). CRB koncentracija žymiai padidėja per trumpą laiką nuo pažeidimo pradžios, koncentracijos pokyčių aptinkama kraujyje, tyrimo metodai standartizuoti ir plačiai taikomi praktikoje. Nustatyta, kad CRB netgi tada, kai jo koncentracija neviršija normos ribų, rodo nedidelio aktyvumo sisteminį uždegimą (14–16). Keliama hipotezė, kad perisistuojantis nedidelio aktyvumo sisteminis uždegimas, kurį rodo maži CRB koncentracijos pokyčiai, taip pat gali būti reikšmingas daugelio ligų patogenezėi bei sukelti



2 pav. CRB koncentracija plazmoje LOPL sergančių, skirtingus rūkymo įpročius turinčių, asmenų pogrupiuose



3 pav. Sąsaja tarp CRB kiekio plazmoje, FEV₁ (A) ir rūkymo intensyvumo (B) sergančiųjų LOPL, bronchų astma ir kontrolinės grupės

A – sąsaja tarp CRB koncentracijos plazmoje ir FEV₁, B – sąsaja tarp CRB koncentracijos plazmoje ir rūkymo intensyvumo. R_s – koreliacijos koeficientas.

reikšmingų sisteminių pokyčių (15–17). Dėl minėtų ypatybių šis uždegimo žymuo pastaraisiais metais įgyja vis didesnę reikšmę ir dažnai taikomas įvairiuose moksliniuose tyrimuose sisteminiam uždegimui įvertinti, taip pat ir ligos prognozei numatyti (5, 14–16).

Į tyrimą įtraukėme panašaus amžiaus pacientus, siekdami išvengti galimos fiziologinių amžinių ypatybių įtakos tyrimo rezultatams. LOPL sergančiųjų grupėje vyrai sudarė santykinai didesnę dalį nei bronchų astma sergančiųjų bei kontrolinėje grupėse. Tai susiję su tuo, kad LOPL dažniau serga vyriškosios lyties asmenys (1). Atsižvelgėme į kitus veiksnius, galinčius sąlygoti CRB pokyčius bei koncentracijos skirtumus tarp tiriamųjų grupių, t. y. kūno masę, rū-

kymo intensyvumą bei infekcines ligas (14–16, 19–21). Vertindami KMI, nustatėme, kad visose grupėse 74–75 proc. tiriamųjų turi antsvorį ($KMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$). Nutukimas yra siejamas su uždegiminiu procesu, nes nustatyta, kad nutukusių bei antsvorį turinčių žmonių kraujyje ūminės fazės uždegimo žymenų kiekiai yra didesni nei žmonių, kurių kūno masė normali (21). Tačiau šio tyrimo metu KMI vidurkiai tarp grupių reikšmingai nesiskyrė, todėl galime teigti, kad antsvoris neturėjo įtakos CRB koncentracijos skirtumams tarp tiriamųjų grupių. Nors rūkančių bei metusių rūkyti asmenų LOPL sergančiųjų grupėje buvo daugiau nei bronchų astma sergančiųjų ir kontrolinėje grupėse, vis dėlto rūkymo intensyvumas (pakmečiai) tarp rūkančių

bei metusių rūkyti asmenų tiriamosiose grupėse nesisiskyrė.

Vertinant šio tyrimo duomenis, reikšminga yra tai, kad, ištyrus trijų grupių (sergančiuosius LOPL, bronchų astma bei kontrolinės grupės) tiriamuosius, nustatytas statistiškai reikšmingas CRB koncentracijos plazmoje padidėjimas LOPL sergantiems pacientams, lyginant tiek su bronchų astma sergančiųjų, tiek su kontrolinės grupės tiriamųjų CRB koncentracijomis. Palyginus tiriamųjų duomenis su kitų mokslininkų atliktų tyrimų analogiškais duomenimis, aišku, kad CRB padidėjimas randamas sergantiesiems stabilia (vidutinio sunkumo ir sunkia) LOPL (17, 22, 23). Įvertinę mūsų ir kitų autorių gautus duomenis, galime teigti, kad sisteminis uždegimas, kurį rodo CRB koncentracijos pokyčiai, yra vienas iš LOPL patogenezės komponentų.

Bronchų astma sergančiųjų grupėje CRB kiekio padidėjimo neaptikome. Klinikinių tyrimų, vertinančių CRB pokyčius sergant bronchų astma, yra nedaug, o pateikiami duomenys prieštaringi. Kai kurie autoriai nurodė CRB kiekio padidėjimą bronchų astma sergančiųjų, gliukokortikosteroidų nevartojusių pacientų grupėje (24), tačiau kiti CRB pokyčių sergančiųjų bronchų astma plazmoje neaptiko (6, 25).

Pagrindinis lėtinių obstrukcinių kvėpavimo takų ligų požymis – bronchų obstrukcija, sąlygojama lėtinio persistuojančio uždegimo (1, 2). Žinoma, kad kvėpavimo takų obstrukcija yra susijusi su pakitusiu uždegiminiu atsaku, vykstančiu lokaliai plaučiuose (1, 9), tačiau pastarųjų metų tyrimų duomenimis, ne mažiau reikšmingas gali būti sisteminis, netgi nedidelio aktyvumo uždegiminis atsakas (3–8). Todėl, siekdami įrodyti sisteminio uždegimo ir kvėpavimo funkcijos ryšį, tyrėme galimas CRB sąsajas su plaučių ventilacijos rodikliais, apibūdinančiais obstrukcinius ventilacijos sutrikimus. Nustatėme, kad, sergant LOPL, CRB koncentracija atvirkščiai koreliuoja su FEV_1 ir FEV_1/FVC . Rezultatai rodo, kad LOPL sergančiųjų, kurių plazmoje CRB koncentracijos didesnės, plaučių funkcija yra prastesnė (22, 23). Nustatyta atvirkštinė CRB kiekio ir plaučių ventilacijos rodiklių FEV_1 ir FEV_1/FVC priklausomybė LOPL pacientų grupėje rodo, kad, sergant LOPL, sisteminis uždegimas yra susijęs su kvėpavimo takų obstrukcija.

Bronchų astma sergančiųjų bei kontrolinėje grupėse CRB sąsają su plaučių ventilacijos rodikliais neaptikome. Kitų autorių pateikiami duomenys yra prieštaringi. S. Buyukozturk ir kt. atliktų tyrimų duomenys taip pat nepatvirtina, kad CRB galėtų būti reikšmingas sergant astma (25). Tačiau M. Takemura su kolegomis

nurodo, kad CRB koncentracijos padidėjimas yra atvirkščiai proporcingas plaučių ventilacijos rodiklių pokyčiams bronchų astma sergančiųjų, gliukokortikosteroidų nevartojusių pacientų grupėje (24). Galima prielaida, kad CRB kiekio pokyčiai bei jų koreliacija su plaučių ventilacijos rodiklių pokyčiais gali būti priklausomi nuo bronchų astmos tipo (12), ligos sunkumo (5). Šio tyrimo duomenys nepatvirtino CRB koncentracijos sąsajos su plaučių ventilacijos rodikliais, todėl negalime patvirtinti netgi mažo aktyvumo sisteminio uždegimo bei jo sąveikos su kvėpavimo funkcija sergant bronchų astma. Visi šie duomenys rodo, kad sisteminio uždegimo reikšmė astmos patogenezei nėra aiški ir gali būti reikšminga tik daliai bronchų astma sergančių pacientų (5, 12, 25).

Rūkymas neabejotinai yra vienas svarbiausių veiksnių, lemiančių LOPL pasireiškimą (1, 8). Todėl, atlikdami tyrimą, siekėme įvertinti CRB koncentracijas skirtingus rūkymo įpročius turinčių LOPL sergančiųjų pogrupiuose. Nustatėme, kad rūkančių ir metusiųjų rūkyti LOPL sergančiųjų plazmoje CRB koncentracija yra didesnė, lyginant ją su niekada nerūkiusių šios grupės pacientų CRB koncentracija. CRB koncentracijos padidėjimas, randamas ne tik rūkančių, bet ir metusiųjų rūkyti LOPL sergančiųjų pogrupiuose, leidžia patvirtinti prielaidą, kad sisteminis uždegiminis procesas tęsiasi netgi metus rūkyti (19, 22, 23). Tirdami sisteminio uždegiminio atsako sąsają su rūkymo intensyvumu, nustatėme, kad LOPL sergančiųjų grupėje CRB kiekis reikšmingai koreliuoja su rūkančių bei metusiųjų rūkyti pacientų rūkymo intensyvumu (pakmečiais). Šie radiniai glaudžiai susiję su kitų mokslinių tyrimų duomenimis, todėl galima manyti, kad rūkymas turi įtakos uždegiminiam atsakui išsivystyti bei nulemia jo tolesnį vyksmą (persistavimą) sergant LOPL (19, 22).

Apibendrinus galima daryti prielaidą, kad sisteminio uždegimo reikšmė sergant LOPL ir bronchų astma gali būti skirtinga (5). Remdamiesi šio tyrimo duomenimis, galime teigti, kad didesnių CRB koncentracijų radimas LOPL sergančiųjų nei bronchų astma sergančiųjų ar kontrolinės grupės asmenų plazmoje bei nustatyta neigiama sąsaja tarp CRB ir plaučių ventilacijos rodiklių, todėl manome, kad lėtinis sisteminis uždegimas yra viena iš reikšmingų LOPL patogenezės grandžių. Rūkančių ir metusiųjų rūkyti LOPL sergančių pacientų pogrupiuose nustatytos sąsajos tarp CRB koncentracijos ir rūkymo intensyvumo, todėl galima pagrįsti prielaidą, kad rūkymas yra susijęs su sisteminio uždegimo išsivystymu bei tolesniu jo persistavimu sergant LOPL.

C-reactive protein levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma

Daiva Urbonienė¹, Raimundas Sakalauskas¹, Brigita Šitkauskienė^{1, 2}

¹Department of Pulmonology and Immunology, Kaunas University of Medicine,

²Laboratory of Pulmonology, Institute for Biomedical Research, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; asthma; C-reactive protein; systemic inflammation.

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma are defined as chronic inflammatory airway diseases. There is increasing evidence that systemic inflammation may be involved in their pathogenesis too. We aimed to investigate the C-reactive protein levels in plasma of patients with COPD, asthma and control subjects and to evaluate associations of C-reactive protein levels with pulmonary function and smoking history.

Material and methods. We investigated 87 persons: 41 with COPD, 30 with asthma, and 16 controls. Clinical evaluation, pulmonary function tests, C-reactive protein concentration measurement, body mass index and smoking history evaluation were performed.

Results. We determined significantly higher C-reactive protein concentrations in COPD patients compared with asthma patients and controls (8.37 ± 1.14 vs 3.14 ± 0.67 and 2.39 ± 0.59 mg/L, respectively; $P < 0.001$). C-reactive protein concentrations in smokers and ex-smokers with COPD were significantly higher than in COPD non-smokers (8.38 ± 1.52 and 10.4 ± 2.22 vs 4.10 ± 0.86 mg/L, respectively; $P < 0.05$). In COPD patients, C-reactive protein level correlated with FEV₁ ($R = -0.463$, $P = 0.002$), FEV₁/FVC ($R = -0.449$, $P = 0.003$), and pack-years ($R = 0.572$, $P = 0.001$). There was no correlation between C-reactive protein level and analyzed parameters in asthmatics and control group.

Conclusions. Our data support the hypothesis that systemic inflammation plays a role in the pathogenesis of COPD, and cigarette smoking might influence this inflammation.

Correspondence to D. Urbonienė, Department of Pulmonology and Immunology, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: daiva.urbonienė@one.lt

Literatūra

1. NHLBI/WHO Workshop report updated 2006. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD [cited 2007 Nov 20]. Available from: URL: <http://www.goldcopd.org>
2. NHLBI/WHO Workshop report updated 2006. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention [cited 2007 Nov 20]. Available from: URL: <http://www.ginasthma.org>
3. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574-80.
4. Šitkauskienė B, Sakalauskas R, Malakauskas K, Lötvald J. Reversibility to a β_2 -agonist in COPD: relationship to atopy and neutrophil activation. *Respir Med* 2003;97:591-8.
5. Anderson GP. COPD, asthma and C-reactive protein. *Eur Respir J* 2006;27:874-6.
6. Jousilahti P, Salomaa V, Hakala K, Rasi V, Vahtera E, Palosuo T. The association of sensitive systemic inflammation markers with bronchial asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:381-5.
7. Urbonienė D, Sakalauskas R, Šitkauskienė B. Autoimuninio mechanizmo reikšmė lėtinės obstrukcinės plaučių ligos patogenezėi. (Autoimmunity in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease.) *Medicina (Kaunas)* 2005;3:190-5.
8. Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347-60.
9. MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:258-66.
10. Sin DD, Lacy P, York E, Man SFP. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:760-5.
11. Dentener MA, Creutzberg EC, Schols AM, Mantovani A, van't Veer C, Buurman WA, et al. Systemic anti-inflammatory mediators in COPD: increase in soluble interleukin 1 receptor II during treatment of exacerbations. *Thorax* 2001;56:721-6.
12. Olafsdottir IS, Gislason T, Thjodleifsson B, Olafsson I, Gislason D, Jögi R, et al. C reactive protein levels are increased in non-allergic but not allergic asthma: a multicentre epidemiological study. *Thorax* 2005;60:451-4.
13. Pepys MB, Baltz MC. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983;34:141-212.
14. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999;45:2136-41.
15. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of

- cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-8.
16. Sin DD, Man PS. Why are the patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular disease? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107:1514-9.
 17. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006;61:17-22.
 18. Malakauskas K, Sakalauskas R. Funkcinė kvėpavimo diagnostika: mokomoji knyga. (Respiratory function testing: schoolbook.) Kaunas: KMU; 2000. p. 34.
 19. Gan WQ, Paul Man SF, Sin DD. The interaction between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. *Chest* 2005;127:558-64.
 20. Gunnbjörnsdóttir MI, Omenaas E, Gislason T, Norrman E, Olin AC, Jøgi R, et al. Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir J* 2004;24:116-21.
 21. Ronmark E, Andersson C, Nystrom L, Forsberg B, Jarvholm B, Lundback B. Obesity increases the risk of incident asthma among adults. *Eur Respir J* 2005;25:282-8.
 22. de Torres JP, Cordoba-Lanus E, López-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006;27:902-7.
 23. Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006; 61:23-8.
 24. Takemura M, Matsumoto H, Niimi A, Ueda T, Matsuoka H, Yamaguchi M, et al. High sensitivity C-reactive protein in asthma. *Eur Respir J* 2006;27:908-12.
 25. Buyukozturk S, Gelincik AA, Genc S, Kocak H, Oneriyidogan Y, Erden S, et al. Acute phase reactants in allergic airway disease. *Tohoku J Exp Med* 2004;3:209-13.

Straipsnis gautas 2008 02 11, priimtas 2008 11 07

Received 11 February 2008, accepted 7 November 2008