

Laboratorinė medicina.
2011, t. 13, Nr. 1(49), p. 26–30.

Kraujo citokinių koncentracijos pokyčių priklausomybė nuo lėtinės obstrukcinės plaučių ligos klinikinės fazės

Virginija Šileikienė^{1,2}
Laimutė Jurgauskienė^{3,4}
Radvilė Malickaite^{3,4}
Edvardas Danila^{1,2}

Santrauka

Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) paūmėjimas, ypač nelaiku ir netinkamai gydomas, gali baigtis ligonio mirtimi. Todėl ypač svarbu nustatyti paūmėjimo kilmę, kad būtų galima tinkamai jį gydyti.

Darbo tikslas – ištirti asmenų, sergančių LOPL, periferinio kraujo citokinių koncentraciją ligos paūmėjimo ir remisijos metu, tikintis rasti neinvazinį LOPL paūmėjimo žymenį (žymenis), leisiantį atskirti infekcinę paūmėjimo kilmę nuo neinfekcinės.

Ligoniai ir metodai. Ištirti 24 vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL sergantys ligoniai. LOPL paūmėjimo ir remisijos laikotarpiu tirtas hemoglobinas, leukocitų kiekis, CRP, fibrinogeno koncentracija, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- ir IFN- kraujyje, atlikta fibrobronchoskopija ir bronchų aspirato mikrobiologinis tyrimas.

Rezultatai. Daugumai mūsų tirtų ligonių LOPL paūmėjimas buvo bakterinės kilmės. LOPL paūmėjimo metu periferiniame kraujyje rasta statistiškai patikimai didesnė IL-10 koncentracija, palyginti su remisijos laikotarpiu. Nebakterinio paūmėjimo pogrupyje nustatyta statistiškai patikimai didesnė TNF- koncentracija. Visus tiriamuosius, nepriklausomai nuo paūmėjimo ar remisijos fazės, suskirsčius į dvi grupes pagal bakterijų augimą bronchų aspirate, IL-10 radome daugiau toje grupėje, kurioje bakteriologinis pasėlis buvo teigiamas, tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai patikimas. Grupėje, kurioje bakterijų bronchų aspirate neaptikta, TNF- koncentracija kraujyje buvo patikimai didesnė negu tiriamųjų, kurių bronchų aspirate bakterijų rasta.

Išvados. LOPL paūmėjimą rodo kraujo citokinių koncentracijos pokyčiai – padidėjusi IL-10 koncentracija ir sumažėjusi TNF- koncentracija. Labai tikėtina, kad šie citokinai galėtų būti vertingi laboratoriniai LOPL klinikinės fazės žymenys, taip pat padedantys atskirti bakterinį LOPL paūmėjimą nuo nebakterinio, tačiau tam patvirtinti ar paneigti reikėtų tolesnių tyrimų.

Reikšminiai žodžiai: LOPL, paūmėjimas, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF, IFN- .

ĮVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – tai lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga, kuriai būdinga pamažu progresuojanti eiga ir negrįžtama kvėpavimo takų obstrukcija. Dažni li-

gos paūmėjimai lemia sunkesnius kvėpavimo takų patologinius pokyčius, kvėpavimo funkcijos blogėjimą ir didesnę mirties riziką [1]. LOPL yra sisteminė liga, todėl net remisijos metu ligonių kraujyje randama padidėjęs uždegimo rodiklių kiekis, o ligai paū-

¹Vilniaus universiteto Krūtinės ligų, alergologijos ir radiologijos klinika
Clinic of Chest Diseases, Allergology and Radiology of Vilnius University, Vilnius, Lithuania
El. paštas: virginija.sileikiene@santa.lt

²Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras
Centre of Pulmonology and Allergology of Vilnius University Hospital Santariškių klinikos

³Clinic of Cardiovascular Diseases of Vilnius University, Vilnius, Lithuania
Vilniaus universiteto Širdies ligų klinika

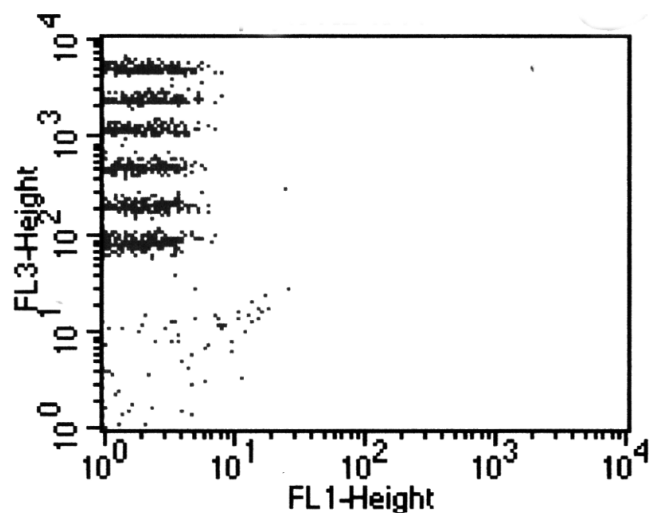
⁴Laboratory of Clinical Immunology at the Centre of Laboratory Diagnostics of Vilnius University Hospital Santariškių klinikos, Vilnius, Lithuania
Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Klinikinės imunologijos laboratorija

mėjus vieno rodiklių koncentracija didėja, kitų – mažėja [2, 3]. LOPL, kaip ir daugumai lėtinių ligų, būdinga remisijos ir paūmėjimo fazių kaita. Kiekvienas paūmėjimas, ypač nelaiku ir netinkamai gydomas, gali baigtis ligonio mirtimi [4, 5]. Todėl ypač svarbu nustatyti paūmėjimo kilmę.

Dažniausiai LOPL paūmėjimą skatina kvėpavimo takų infekcija, tuomet itin svarbus nepavėluotas antibakterinis gydymas. Tačiau dalis paūmėjimų yra neinfekcinės (imuninės) kilmės. Atskirti paūmėjimo kilmę nėra paprasta, nes ne visuomet galima atlikti invazinius tyrimus, tokius kaip fibrobronchoskopija ir bronchų aspirato mikrobiologinį tyrimą. Klinikinėje praktikoje LOPL paūmėjimo pobūdžiui nustatyti kartu su klinikiniais simptomais naudojami gerai žinomi aktyvumo rodikliai – leukocitų skaičius kraujyje, C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracija, eritrocitų nusėdimo greitis (ENG), fibrinogenas ir kai kurie kiti. Pastaruoju metu bandoma aptikti žymenų, padėsiančių atskirti infekcinę paūmėjimo priežastį nuo neinfekcinės. Daug tikimasi iš kraujo citokinų, kaip potencialių neinvazinių bakterinio LOPL paūmėjimo žymenų. Tačiau vis dar nepakanka duomenų apie LOPL paūmėjimo laboratorinių žymenų diagnostinę vertę, nes įvairių autorių radiniai šiuo klausimu prieštaringi [6–8].

DARBO TIKSLAS

Ištirti asmenų, sergančių LOPL, periferinio kraujo citokinų koncentraciją ligos paūmėjimo ir remisijos metu, tikintis rasti neinvazinių LOPL paūmėjimo žymenį (žymenis), leisiantį atskirti infekcinę paūmėjimo kilmę nuo neinfekcinės.



1 pav. Citokinų izotipinės kontrolės taškinė diagrama
Fig. 1. The isotopic control diagram of cytokines

1 lentelė. Tiriamųjų demografiniai duomenys

Table 1. Patients demographic data

Klinikinė fazė	Remisija (n = 10)	Paūmėjimas (n = 14)	p reikšmė
Lytis (v/m)	10/0	13/1	0,06
Amžius (metais)	61 ± 16	68 ± 6	0,13
Rūkymo stažas (pakmetis)	16 ± 9,	35 ± 14	0,002
FEV ₁ (% bd)	47 ± 12	41 ± 12	0,009
Kraujo leukocitai (×10 ⁹ l)	7,6 ± 0,9	13,2 ± 2,3	0,002
CRB (mg/dl)	7 ± 6	43 ± 22	0,007
Fibrinogenas (g/l)	4 ± 0,8	5 ± 0,6	0,006
Išskirtas infekcijos sukėlėjas (tiriamųjų skaičius)	2	10	0,004

Pastaba: duomenys pateikti vidurkio ir standartinio nuokrypio išraiška, jei nenurodyta kitaip, v – vyrai, m – moterys, pakmetis – metų skaičius, surūkant 1 pakelį (20 cig.) per dieną, bd – būtiną dozę, FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę, CRB – C reaktyvusis baltymas.

LIGONIAI IR METODAI

Tiriamųjų grupę sudarė 24 ligoniai, sergantys LOPL, kurie per 2010 m. kreipėsi į Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centrą ir sutiko būti papildomai ištirti. Tyrimui gautas Lietuvos bioetikos komiteto leidimas, visi tiriamieji pasirašė tyrimo sutikimo formas. Tiriamųjų demografiniai duomenys pateikiami 1 lentelėje.

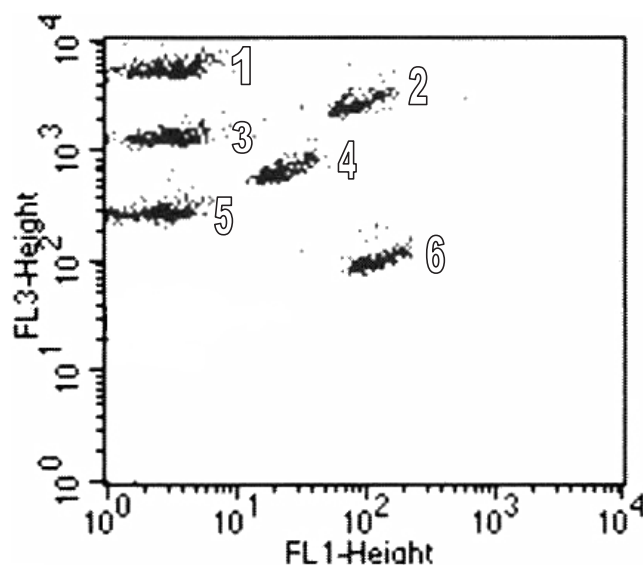
Į tyrimą įtraukti ligoniai, kuriems buvo nustatyta vidutinio sunkumo ir sunki LOPL pagal Pasaulinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (GOLD) kriterijus (kai forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę santykis su forsuota gyvybine plaučių talpa (FEV₁/FVC) buvo < 70 %, o forsuotas iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV₁) buvo 30–80 % būtiną dozę).

Į tyrimą neįtraukti asmenys, sergantys piktybine liga, sistemi-

ne jungiamojo audinio liga, bronchine astma, alerginiu rinitu. Nė vienas iš tiriamųjų nevarėjo citostatikų ir sisteminių gliukokortikosteroidų, nė vienas iš jų tyrimo metu nesirgo pneumonija.

LOPL paūmėjimo ir remisijos laikotarpiu tirtas hemoglobinas, leukocitų kiekis, CRB, fibrinogeno koncentracija kraujyje, atlikta fibrobronchoskopija ir aspirato iš bronchų mikrobiologinis tyrimas. Paūmėjimą nustatėme, kai tiriamajam buvo bent vienas iš keturių klinikinių požymių: sustiprėjęs ar naujai atsiradęs dusulys, karščiavimas, sustiprėjęs kosulys, pagausėjęs arba pūlingas skrepliavimas. Remisija laikėme būklę, kai nuo prieš tai buvusio paūmėjimo praėjo ne mažiau kaip du mėnesiai.

Siekdami nustatyti trumpą skilimo pusperiodį turinčių medžiagų, Th1 ir Th2 ląstelių citokinų – interleuki-



2 pav. Citokinų debesėliai taškinėje diagramoje.
1 – IL-2, 2 – IL-4, 3 – IL-6, 4 – IL-10, 5 – TNF, 6 – INF-
Fig. 2. Diagram of cytokines
1 – IL-2, 2 – IL-4, 3 – IL-6, 4 – IL-10, 5 – TNF, 6 – INF-

nu (IL) IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, naviku nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α) ir interferono gama (IFN- γ) kieki periferiniame kraujyje, vakuuminį mėgintuvėlį su krauju iš karto dėjome į talpą su ledu. Laboratorijoje centrifuguojant buvo atskiriamas serumas, jis užšaldomas -80°C temperatūroje ir laikomas iki tyrimo. Citokinių tyrimui naudotas „CBA human Th1/Th2 Cytokine Kit II“ rinkinys (Becton Dickinson). Vienu metu kiekybiškai vertintos kelios to paties mėginio analizės. Kiekvienam citokinui nustatyti naudotos skirtingo fluorescencijos intensyvumo aktyvintos mikrosferos ($\sim 650\text{ nm/FL3}$), dengtos specifiniais monokloniniais antikūnais. Prieš kiekvieną tyrimą buvo paruošti atitinkamų skiedimų (1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64, 1:128 1:256) standartai ir neigiama kontrolė (1 pav.). Į kiekvieno ligonio mėgintuvėlį su serumu dėta po 10 l tiriamųjų citokinių monokloninio antikūno, paskui dažyta detekcijos reagentu. Po inkubacijos plauta rinkinyje esančiu buferiniu tirpalu. Prieš kiekvieną citokinių analizę ruošti tēkmės citometro kalibravimo rutuliukai aparatui kalibruoti. Mėginiai (2 pav.) tą pačią dieną analizuoti tēkmės citometru „BD FACS Calibur“, naudojant „FCAP Array™“ programinę įrangą.

REZULTATAI

Daugumai paūmėjimo grupės ligonių (71,4 %) bronchų aspirate išaugo patogeninės bakterijos (*Streptococcus pneumoniae* 35,3 %, *Moraxella catharhalis* 23,6 %, *Haemophilus influenzae* 17,6 %, *Klebsiella* 11,76 %, *Pseudomonas aeruginosa* 5,9 % ir kt.). Taigi, didžiajai daliai mūsų tiriamųjų LOPL paūmėjimas buvo bakterinės kilmės. Remisijos grupėje teigiamas bakteriologinis pasėlis sudarė tik 20 %.

Daugumos citokinių koncentracijų skirtumo paūmėjimo ir remisijos laikotarpiu nebuvo (2 lentelė). Nustatėme, kad LOPL paūmėjimo metu periferiniame kraujyje buvo statistiškai patikimai didesnė IL-10 koncentracija, palyginti su remisijos grupės ligoniais. Pagal bronchų aspirato bakteriologinio pasėlio duomenis paūmėjimo ir remisijos grupes dar suskirsčius į bakterinio ir nebakterinio paūmėjimo ir remisijos pogrupius, nebakterinio paūmėjimo pogrupyje nustatyta statistiškai patikimai didesnė TNF- α koncentracija ($4,67 \pm 2,38\text{ pg/ml}$), palyginti su bakteriinio paūmėjimo pogrupiu ($1,88 \pm 2,49\text{ pg/ml}$, $p = 0,03$).

2 lentelė. Kraujo citokinių koncentracija esant LOPL remisijai ir paūmėjimui
Table 2. Concentration of blood cytokines during remission and exacerbation of COPD

Citokinai	Remisija (n = 10)	Paūmėjimas (n = 14)	p reikšmė
IL-2, pg/ml	$12,5 \pm 3,9$	$9,1 \pm 5,3$	0,101
IL-4, pg/ml	$4,2 \pm 1,1$	$3,7 \pm 1,6$	0,319
IL-6, pg/ml	$6,6 \pm 1,8$	$8,2 \pm 5,9$	0,48
IL-10, pg/ml	$6,9 \pm 1,6$	$20,0 \pm 9,3$	0,024
TNF- α , pg/ml	$3,8 \pm 1,9$	$2,4 \pm 2,1$	0,08
IFN- γ , pg/ml	$3,1 \pm 0,2$	$2,8 \pm 1,0$	0,304

Pastaba: duomenys pateikti vidurkio ir standartinio nuokrypio išraiška.

Visus tiriamuosius, nepriklausomai nuo paūmėjimo ar remisijos fazės, suskirsčius į dvi grupes pagal bakterijų augimą bronchų aspirate (į tuos, kurių bronchų aspirate bakterijos neaptiktos, ir tuos, kurių aspirate bakterijos aptiktos), IL-10 kiekį nustatėme didesni toje grupėje, kurioje bakteriologinis pasėlis buvo teigiamas ($11,66 \pm 6,27\text{ pg/ml}$, palyginti su $8,32 \pm 1,29\text{ pg/ml}$), tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai patikimas. Grupėje, kurioje bakterijų bronchų aspirate neaptikta, TNF- α koncentracija kraujyje buvo patikimai didesnė negu tiriamųjų, kurių bronchų aspirate bakterijų rasta ($5,18 \pm 2,58\text{ pg/ml}$, palyginti su $2,4 \pm 1,14\text{ pg/ml}$, $p < 0,01$).

Statistiškai patikimų reikšmingų koreliacijų tarp kraujo citokinių ir kitų uždegimo rodiklių nenustatėme.

REZULTATŲ APTARIMAS

Mūsų tyrimas parodė, kad citokinių kieki kraujyje priklauso nuo LOPL klinikinės fazės. Ištyrę ligonių, sergančių LOPL, kraujo citokinius ligos remisijos ir paūmėjimo metu, nustatėme patikimai didesnę IL-10 koncentraciją ligai paūmėjus. Mūsų tyrimo rezultatai taip pat parodė kraujo IL-10 daugėjimo tendenciją dėl infekcinės LOPL paūmėjimo priežasties.

Citokinai yra tarplastelinės informacijos perdavimo baltymai, palaikantys ryšį tarp ląstelių, dalyvaujantys imuniniame atsake ir uždegimo procese. Iki šiol aptikta apie 50 citokinių, tačiau jų vaidmuo sergant lėtinėmis obstrukcinėmis plaučių ligomis vis dar nėra iki galo aiškus. Citokinai skirstomi į uždegimui palankinius, kurie skatina uždegimą (IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α ir kt.), ir uždegimui nepalankius (IL-10, IL-4 ir kt.), kurie jį slopina. IL-10 vertinamas kaip reguliacinis prieš uždegimą veikiantis citokinas, kurį išskiria T limfocitų pagalbininkų Th2 potipis, T reguliaciniai limfocitai (CD4+CD25+) ir makrofagai [9, 10].

IL-10 yra įvairių uždegimo baltymų sintezės inhibitorius. Dalyvaudamas uždegimo procese, IL-10 slopina antigenų pateikimą, taip mažindamas uždegimo ląstelių plūdimą į kvėpavimo takus. Jam veikiant kvėpavimo takuose mažėja imunokompetentinių ląstelių, todėl mažėja bronchų jaudrumas. Nustatyta, kad IL-10 mažina daugelio uždegiminių ląstelių išskiriamų citokinių, iš jų ir TNF- α , gamybą [11]. TNF- α yra ypač galingas uždegimo mediatorius, sukeliantis uždegimą per tiesioginius ir netiesioginius mechanizmus. TNF- α receptorių aktyvinimas sukelia daugelio uždegimo mediatorių (chemokinių, proteazių ir adhezijos molekulių) gamybą ir išsiskyrimą [8]. Paaiškėjo, kad TNF- α yra svarbus veiksnys, skatinantis fibroblastų proliferaciją ir kolageno sintezę. Jo veikiami makrofagai gamina metaloproteinazes taip skatindami plaučių emfizemos formavimąsi [18]. IL-10 veikia priešingai: jis didina metaloproteinazės MMP-9 inhibitoriaus sintezę, apsaugo plaučių audinį nuo žalingo elastazės poveikio, slopina emfizemos vystymąsi.

Mūsų tyrimo duomenys parodė, kad paūmėjimo metu, kai tiek kvėpavimo takuose, tiek kraujyje suaktyvėja uždegimas, daugiau išskiriama ir priešuždegiminio IL-10. Jis reikalingas tam, kad sumažintų žalingą įvairių uždegimo medžiagų poveikį kvėpavimo takams ir visam organizmui.

Kiti autoriai, tyrę citokinius (IL-1, IL-8, IL-10 ir TNF- α) sergančiųjų LOPL kraujyje ir palyginę su sveikais asmenimis nustatė, kad ligonių kraujyje visų citokinių yra daugiau [12]. Tačiau sergančiųjų LOPL skrepliuose, palyginti su sveikaisiais, IL-10 buvo rasta mažiau [6]. I. Pumputienės su autoriumi kolektyvu tyrė vaikus, sergančius alerginiu rinitu, ir nenustatė statistiškai patikimo IL-10 koncentracijos skirtumo paūmėjimo fazėje, palyginti su remisija [13]. Ne taip kaip kiti tyrėjai, mėginome aptikti ryšį tarp ligos paūmėjimo, bakterinės kvėpavimo

takų kolonizacijos ir kraujo citokinų koncentracijos, todėl palyginome LOPL sergančių ligonius paūmėjimo ir remisijos laikotarpiu. Tiriamųjų grupės skyrėsi pagal keletą rodiklių: rūkymo stažas buvo mažesnis remisijos grupėje, o didesnis leukocitų skaičius kraujyje bei didesnė CRB ir fibrinogeno koncentracija – paūmėjimo grupėje. Paūmėjimo grupėje patogeninių bakterijų bronchų aspirate rasta gerokai dažniau.

Nustatę, kad LOPL paūmėjimo fazėje IL-10 yra daugiau, išskėlėme prielaidą, kad šio citokino koncentracija didėja dėl bakterinės paūmėjimo kilmės, t. y. dėl bakterijų buvimo bronchuose. Pagal aspirato iš bronchų bakteriologinio pasėlio duomenis paūmėjimo grupę dar suskirstę į bakterinio ir nebakterinio paūmėjimo pogrupius, bakteriinio paūmėjimo grupėje aptikome didesnę IL-10 koncentraciją ir mažesnę TNF- koncentraciją kraujyje negu neinfekcinės kilmės paūmėjimo grupėje. Tai siejasi su kitu mūsų radiniu: nepriklausomai nuo LOPL klinikinės fazės, asmenims, kurių kvėpavimo takuose aptikta bakterijų, TNF- kiekis kraujyje buvo mažesnis, negu ligonių, kurių kvėpavimo takuose bakterijų nebuvo.

Ieškodami ryšio tarp IL-10 koncentracijos padidėjimo ir bakterinės kvėpavimo takų kolonizacijos, visus tiramuosius suskirstėme į dvi grupes pagal bakterijų buvimą bronchų aspirate, nepriklausomai nuo paūmėjimo ar remisijos fazės. IL-10 koncentracija buvo didesnė teigiamo bakteriologinio pasėlio grupėje, nors šis skirtumas statistiškai nebuvo patikimas. Taigi, mūsų spėjimas iš dalies pasitvirtino. Tačiau vis dar lieka neatsakytų klausimų dėl kraujo citokinų sąsajų su kvėpavimo takų bakterijomis. Gerai žinoma, kad net ligos remisijos metu nemažai daliai LOPL sergančių ligonių kvėpavimo takuose nuolat ar epizodiškai aptinkama bakterijų [18]. Todėl būtina tęsti citokinų tyrinėjimus apimant gerokai daugiau ligonių, nes tikslinga ištirti kraujo citokinų kiekį LOPL remisijos metu asmenims, kurių bronchuose aptinkama bakterijų, ir palyginti su tais, kurių bronchuose bakterijų nėra.

Mes patvirtinome eksperimentinių tyrimų duomenis ir mokslines prielaidas, kad IL-10 mažina TNF- gamybą. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimo grupėje TNF- kiekis kraujyje buvo mažesnis negu LOPL remisijos grupėje (2 lentelė). Suskirstčius ligonius į grupes pagal tai, ar bronchuose yra bakterijų, ar jų nėra, gauta statistiškai patikimai mažesnė TNF- koncentracija teigiamo bakte-

riologinio pasėlio grupėje, t. y. toje grupėje, kurioje IL-10 buvo daugiau. Ši tendencija išliko ir tiriant bakteriinio ir nebakterinio paūmėjimo grupių ligonius: ligoniams, kuriems ligai paūmėjus rasta bakterijų bronchuose, TNF- kraujyje buvo statistiškai patikimai mažiau. Šie radiniai patvirtina teiginį, kad IL-10 yra galingas prieš-uždegiminis citokinas, stipriai slopinantis uždegimą skatinanti mediatorių TNF- .

Mūsų nustatyta tendencija, kad IL-10 koncentracija didėja bakteriinio paūmėjimo metu, siejasi su R. Martinez ir bendradarbių tyrimo rezultatais [15]. Ištyrę ligonius, sergančius visuo- menėje įgyta pneumonija, jie nustatė, kad didesnė IL-6 ir IL-10 koncentracija kraujyje tiesiogiai susijusi su blogesne išgyvenamumo prognoze. Tyrėjai rado šių citokinų koncentracijos padidėjimo ryšį su pneumonijos komplikacijomis – bakteriemija ir parapneumoniniu pleuritu. Panašūs rezultatai gauti ir tiriant ligonius, sergančius sepsiu ir sepsiniu šoku. Padidėjusi IL-10 koncentracija kraujyje siejosi su didesniu mirštamumu [16]. Manome, kad padidėjusi IL-10 koncentracija kraujyje galėtų reikšti bakteri- nį paūmėjimą ir LOPL sergantiems asmenims. Teigti, kad tai yra blogesnės prognozės rodiklis, duomenų kol kas nepakanka.

IŠVADOS

Mūsų tyrimas patvirtino, kad sergant LOPL yra sisteminio uždegimo požymių, o kraujo citokinų kiekis priklauso nuo LOPL klinikinės fazės. Nustatėme, kad LOPL paūmėjimą rodo kraujo citokinų koncentracijos pokyčiai – padidėjusi IL-10 koncentracija ir sumažėjusi TNF- koncentracija. Labai tikėtina, kad šie citokinai galėtų būti vertingi laboratoriniai LOPL klinikinės fazės žymenys, taip pat padedantys atskirti bakteri- nį LOPL paūmėjimą nuo nebakterinio, tačiau tam patvirtinti ar paneigti reikėtų tolesniu tyrimu.

PADEKA

Dėkojame Lietuvos valstybiniam mokslo ir studijų fondui, farmacijos kompanijoms „AstraZeneca“, „Berlin-Chemie Menarini“ bei „GlaxoSmithKline“ už paramą įsigyjant reagentų. Rėmėjai neturėjo įtakos tyrimo eigai ir straipsnio turiniui. ◆

Gauta: 2011 02 01
Priimta spaudai: 2011 03 29

Summary

BLOOD CYTOKINES CONCENTRATION RELIANCE ON CLINICAL PHASE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Virginija Šileikienė, Laimutė Jurgauskienė, Radvilė Malickaitė, Edvardas Danila

Background. COPD is complicated by frequent and recurrent acute exacerbations, which result in high mortality. Therefore it is extremely important to distinguish the nature of exacerbation (bacterial or immune). The aim of this study was to investigate peripheral blood cytokines concentration in COPD exacerbation and remission, expectantly to identify noninvasive marker of COPD exacerbation, which may help to separate infection origin of COPD exacerbation from noninfection.

Patients and methods. We measured plasma levels for interleukin (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-10, tumor necrosis factor- (TNF-) and interferon- (IFN-) at exacerbation and remission of disease in 24 patients suffered from mild and severe COPD. The total count of leukocytes, haemoglobin, CRP, fibrinogen concentration were also evaluated. All patients underwent fibroptic bronchoscopy and microbiologic cultures of aspirates from bronchi were investigated.

Results. The major part of our patients had bacterial exacerbation of COPD. During COPD exacerbation it was observed higher concentration of IL-10, compared with patients, who were in remission. In nonbacterial exacerbation subgroup statistically surely higher TNF- concentration was observed. When all patients, nonde- pended from exacerbation or remission, were divided in two groups by positive or negative aspirate bacteriological cultures, higher IL-10 concentration was established in positive bacteriological culture group.

Conclusion. We established, that during COPD exacerbation concentration of IL-10 was elevated by contraries concentration of TNF- was reduced. It is seems likely that IL-10 and TNF- can be valuable laboratory markers of COPD clinical phase especially to distinguish bacterial exacerbation from noninfection.

Keywords: COPD, exacerbation, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF, IFN- .

LITERATŪRA

1. MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 258–66.
2. Pinto-Plata V, Livnat G, Girish M, Cabral H, Masdin P, et al. Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131: 37–43.
3. Guleria R, Arora S, Chawla TC, Mohan A. C-reactive protein levels and inflammatory cytokines in stable and acute exacerbation of COPD patients. *Am Respir Crit Care Med* 2009; 179: A3773.
4. Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 116, 113–8.
5. Roede BM, Bresser P, Prins JM, Schellevis F, Verheij TJM, Bindels PJE. Reduced risk of next exacerbation and mortality associated with antibiotic use in COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 282–8.
6. Takanashi S, Hasegawa Y, Kanehira Y, Yamamoto K, Fujimoto K. Interleukin-10 level in sputum is reduced in bronchial asthma, COPD and in smokers. *Eur Respir J* 1999; 14: 309–14.
7. Barcelo B, Pons J, Fuster A, Sauleda J, Noguera A, et al. Intracellular cytokine profile of T lymphocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Immunol* 2006; 145: 474–9.
8. Kim V, Rogers TJ, Criner GJ. New concepts in the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 478–85.
9. Barnes P. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 2008; 118: 3546–56.
10. Chung KF, Adcock IM. Multifaced mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur Respir J* 2008; 31: 1334–56.
11. Garantziotis S, Brass DM, Savov J, Hollingsworth JW, McElvania-TeKippe E, et al. Leukocyte-derived IL-10 reduces subepithelial fibrosis associated with chronically inhaled endotoxin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 35: 662–7.
12. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 18: 50–9.
13. Pumputienė I, Ėmužytė R, Šiaurys A, Tamošiūnas V. CD4+CD25+ T reguliacinių ląstelių kiekio periferiniame kraujyje kitimo ypatumai vaikų alerginio rinito paūmėjimo ir remisijos metu. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2009; 12(1): 4076–85.
14. Marin A, Monso E, Garcia-Nunez M, Sauleda J, Noguera, et al. Variability and effects of bronchial colonisation in patients with moderate COPD. *Eur Respir J* 2010; 35: 295–302.
15. Martinez R, Menendez R, Reyes S, Polverino E, Cilloniz C, et al. Factors associated with inflammatory cytokine patterns in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2011; 37: 393–9.
16. Wu HP, Chen CK, Chung K. Serial cytokine levels in patients with severe sepsis. *Inflamm Res* 2009; 58: 385–9.
17. Marin A, Monso E, Garcia-Nunez M, Sauleda J, Noguera A, Pons J, Augusti A, Morera J. Variability and effects of bronchial colonisation in patients with moderate COPD. *Eur Respir J* 2010; 35: 295–302.
18. Churg A, Wang RD, Tai H, Wang X, Xie C, Wright JL. Tumor necrosis factor-alpha drives 70% of cigarette smoke-induced emphysema in the mouse. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 492–8.