

Laboratorinė medicina.
2018, t. 20, Nr. 4(80), p. 255–261.

Trombocitų skaičiaus ir jų vidutinio tūrio ypatumai esant skirtingiems astmos fenotipams

Gabrielė Gendvilaite
Brigita Šitkauskienė
Edita Gasiūnienė
Viltė Marija Gintauskienė

Santrauka

Darbo tikslas. Įvertinti pacientų, sergančių astma, trombocitų, kaip imuninių ląstelių, skaičių kraujyje, jų vidutinį tūrį esant skirtingiems astmos fenotipams ir galimą ryšį su plaučių funkcijos rodikliais.

Tyrimo metodai. Šis tyrimas retrospektyvusis – iš ambulatorinės medicininės dokumentacijos buvo įvertinti sergančių astma ligonių klinikinių ir laboratorinių tyrimų duomenys atsižvelgiant į ligos fenotipą.

Rezultatai. Astmos ligonių trombocitų skaičius kraujyje ($257,77 \pm 5,13$ ir $234,60 \pm 8,74$ ($\times 10^9/l$), $p=0,025$) ir jų tūris ($10,71 \pm 0,08$ ir $9,90 \pm 0,22$ (fl), $p=0,001$) buvo didesni nei sveikų asmenų. Alergine astma sergančių tiriamųjų vidutinis trombocitų tūris buvo didesnis nei sergančių nealergine astma ($10,83 \pm 0,09$ ir $10,50 \pm 0,12$ (fl), $p=0,038$). Eozinofilinės astmos atveju trombocitų skaičius kraujyje buvo didesnis negu ne-eozinofilinės astmos ($266,20 \pm 7,18$ ir $245,62 \pm 7,33$ ($\times 10^9/l$), $p=0,049$), o esant nekontroliuojamai astmai – didesnis nei esant kontroliuojamai ligos formai ($284,18 \pm 14,74$ ir $241,50 \pm 12,22$ ($\times 10^9/l$), $p=0,033$). Ligonių, sergančių astma ir alerginiu konjunktyvitu bei astma kartu su alerginiu rinitu, konjunktyvitu ir dermatitu, vidutinis trombocitų tūris didesnis nei sergančių tik astma žmonių ($10,99 \pm 0,15$ ir $10,58 \pm 0,13$ ($\times 10^9/l$), $p=0,040$; $11,39 \pm 0,33$ ir $10,58 \pm 0,13$ ($\times 10^9/l$), $p=0,037$). Nustatytas netiesioginis ryšys tarp trombocitų skaičiaus kraujyje ir kvėpavimo funkcijos rodiklių: FEV₁(l) ($p=0,008$), FVC(l) ($p=0,005$).

Išvados. Kadangi astmos ligonių trombocitų skaičius kraujyje ir jų vidutinis tūris didesnis nei sveikų asmenų ir priklauso nuo ligos fenotipo, galima daryti prielaidą, kad šios ląstelės dalyvauja astmos patogenezėje.

Reikšminiai žodžiai: astma, fenotipas, trombocitai, vidutinis trombocitų tūris.

ĮVADAS

Astma yra lėtinė, uždegimo sukelta kvėpavimo takų liga, apibūdinama nepastoviais ir pasikartojančiais simptomais bei išnykstančia bronchų obstrukcija [1, 2]. Ši liga yra dažna, sergamumas ja visame pasaulyje, ypač išsivysčiusiose valstybėse, nuolat didėja [1, 2]. Todėl daug dėmesio yra skiriama detalesniam astmos patogenezės nagrinėjimui [2–4].

Astma yra įvairialypė liga, t. y. jos išsivystymą ir klinikinių simptomų raidą lemia daug veiksnių [1–3, 5]. Todėl ieškoma būdų, kaip kuo geriau suskirstyti ligą į grupes pagal fenotipus, atsižvelgiant į įvairias jos charakteristikas (klinikines ir fiziologines savybes, patologinius pokyčius, genetiką, atsaką į gydymą ir kt.), siekiant numatyti astmos vystymosi eigą konkrečiu atveju bei individualizuoti gydymą [1, 2, 5]. Kadangi astma yra dau-

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto
Imunologijos ir alergologijos klinika
Lithuanian University of Health
Sciences, Department of Immunology
and Allergology
El. paštas:
gabriele.gendvilaite@gmail.com

giaveiksmė, tikėtina, kad ir ligos procese dalyvaujančios ląstelės bei kiti komponentai kiekvienu atveju gali turėti nevienodos įtakos jos patogenezėje [2–4, 6]. Sergant šia liga uždegimo procesuose dalyvauja daug įvairių imuninių ląstelių bei jų išskiriamų biologškai aktyvių medžiagų, kurios yra susijusios ne tik su alerginėmis reakcijomis, bet ir vietiniais epitelio, mezenchimos, kraujagyslių ir nervinių ląstelių pažeidimais, tačiau kol kas ne visų patogenezėje dalyvaujančių ląstelių svarba yra gerai žinoma [3, 4, 6].

Trombocitai ir jų išskiriami veiksniai, nors ir yra plačiai žinomi kaip krešėjimo komponentai, yra svarbūs ir uždegimo procesuose, nes turi tiesioginės įtakos imuninėms ląstelėms ir jų infiltracijai į audinius bei geba išskirti įvairias uždegimą skatinančias medžiagas (augimo faktorius, adhezijos molekulės, citokinus, interleukiną-33, serotoniną ir kt.) [3, 4, 6, 7]. Ši prielaida pagrįsta įvairių eksperimentinių tyrimų bei klinikinių tyrimų, vertinusių trombocitų įtaką kitų uždegimo sukeltų ligų patogenezėi, rezultatais [3, 4, 6–9].

Kadangi astmos imuniniame atsake dalyvaujančių komponentų, iš jų ir trombocitų, reikšmė nėra iki galo žinoma, aktualu įvertinti trombocitų skaičiaus kraujyje bei jų aktyvavimo rodiklio – vidutinio trombocitų tūrio (angl. *mean platelet volume* – MPV) sąsajas su skirtingais astmos fenotipais bei nustatyti jų ryšį su plaučių funkcijos rodikliais. Galbūt trombocitai galėtų būti siejami su tam tikrais astmos bruožais, ligos išraiška ir suteikti daugiau informacijos prognozuojant jos vystymosi eigą.

TYRIMO TIKSLAS

Įvertinti trombocitų, kaip astmos patogenezėje dalyvaujančių ląstelių, skaičių kraujyje ir vidutinį trombocitų tūrį esant skirtingiems astmos fenotipams.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

1.1. Tyrimo planavimas

Retrospektyvusis mokslinis tyrimas buvo atliktas 2016–2018 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės (LSMUL) Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikoje. Duomenys buvo renkami iš LSMUL Kauno klinikų ambulatorinių pacientų medi-

cininės dokumentacijos. Tyrimui atlikti gautas LSMU Bioetikos centro leidimas Nr. BEC-MF-409.

1.2. Tyrimo objektas ir tiriamųjų atranka

Į tyrimą įtraukti pacientų, vyresnių nei 18 metų, sergančių astma, diagnozuota remiantis Pasaulinės astmos iniciatyvos (angl. *Global Initiative of Asthma* – GINA) rekomendacijomis, demografiniai, klinikiniai, laboratoriniai bei instrumentiniai tyrimų duomenys iš ambulatorinių kortelių (žr. toliau) [2]. Nė vienas iš tiriamųjų neturėjo kvėpavimo takų infekcijos požymių bent mėnesį prieš tyrimus, nesirgo autoimunine ar onkologine liga bei nepiktnaudžiavo alkoholiu ar kitomis narkotinėmis medžiagomis. Taip pat į tyrimą nebuvo įtraukta nė viena nėščioji.

Buvo nagrinėjami ir kontrolinės grupės kraujo tyrimų duomenys iš ambulatorinių kortelių. Grupę sudarė vyresni nei 18 metų žmonės, nesergantys astma ar kita alergine, lėtine liga, galinčia turėti įtakos tyrimo rezultatams.

Astmos ligoniai pagal fenotipus buvo suskirstyti į šias grupes:

- alerginės (n=86) ir nealerginės astmos (n=52) (nustatyta remiantis GINA rekomendacijomis [2]);

- eozinofilinės (n=82) ir neeozinofilinės (n=61) astmos (skirstant į šias grupes buvo remtasi kraujo eozinofilijos rezultatais: eozinofilinė astma – kai eozinofilų skaičius $>0,25 \times 10^9/l$, ir neeozinofilinė – kai $0,25 \times 10^9/l$) [10]. Nors kai kuriuose šaltiniuose nurodoma, kad norint astmą priskirti eozinofilinei ar neeozinofilinei reikėtų vertinti eozinofilų kiekį skrepliuose, įrodyta, kad eozinofilų kiekis kraujyje turi patikimą tiesioginį ryšį su tokio tyrimo rezultatais [11, 12]. Taigi, skirstant ligonius į šiuos du fenotipus, galima remtis periferinio kraujo tyrimo rezultatais [12, 13]);

- nutukusių (n=37) ir nenutukusių (n=104) astmos ligonių (nutukę – kai $KMI >30 \text{ (kg/m}^2\text{)}$, ir nenutukę – kai $KMI \leq 30 \text{ (kg/m}^2\text{)}$, nutukimas vertintas remiantis 1998 m. Nacionalinio širdies, plaučių ir kraujo instituto praktinėmis rekomendacijomis [14]).

Astmos ligoniai buvo suskirstyti į grupes ir pagal ligos sunkumą, kontrolę, IgE kiekį, rūkymo statusą ir diagnozuotas kitas alergines ligas:

- lengvos (n=12), vidutinio sunkumo (n=13) ir sunkios (n=20) nuolatinės bei protarpinės (n=20) astmos (skirstant į grupes pagal astmos sunkumo laipsnius, buvo remtasi astmos

diagnostikos ir gydymo algoritmais [15]);

- kontroliuojamos (n=22) ir nekontroliuojamos (n=20) astmos (į šias dvi grupes pagal astmos kontrolės testą (AKT), kur >19 balų – kontroliuojama astma, 19 balų – nekontroliuojama, buvo skirstoma remiantis M. Schatz ir bendraautorų publikacija [16]);

- didelio (n=85) ir mažo (n=57) bendro IgE kiekio kraujyje (į šias grupes buvo suskirstyti pacientai, kurių bendras ištirto IgE kiekis kraujyje buvo didelis, t. y. 100 (IU/ml) , arba mažas – $\text{IgE} <100 \text{ (IU/ml)}$). Tokia riba pasirinkta todėl, kad didesnis nei 100 (IU/ml) IgE kiekis yra siejamas su stipresne sensibilizacija ir didesne rizika [17]);

- rūkančių (n=33) ir nerūkančių (n=107);

- sergančių tik astma (n=53), sergančių astma ir alerginiu rinitu (n=86), astma ir alerginiu konjunktyvitu (n=42), astma ir alerginiu dermatitu (n=16), astma ir dviem kitomis alerginėmis ligomis (n=37), astma ir trimis kitomis alerginėmis ligomis (n=8).

1.3. Tyrimo metodai

Retrospektyviajai duomenų analizei iš ambulatorinės medicininės dokumentacijos buvo surinkti šie duomenys: pacientų lytis, amžius (metai), ūgis (m), svoris (kg), rūkymo statusas, AKT rezultatai bei informacija apie gretutines alergines ligas (alerginį rinitą, alerginį konjunktyvitą bei dermatitą). KMI buvo apskaičiuotas pagal formulę: $KMI = \text{svoris (kg)} / \text{ūgis (m}^2\text{)}$ [18].

Tyrimui taip pat buvo panaudoti periferinio kraujo tyrimo duomenys: trombocitų skaičius ($\times 10^9/l$), MPV (fl), leukocitų skaičius ($\times 10^9/l$), eozinofilų skaičius ($\times 10^9/l$), monocitų skaičius ($\times 10^9/l$), limfocitų skaičius ($\times 10^9/l$), neutrofilų skaičius ($\times 10^9/l$) ir bazofilų skaičius ($\times 10^9/l$). Buvo vertinamas ir eozinofilų, monocitų, limfocitų bei neutrofilų santykinis kiekis, išreikštas procentais nuo bendro leukocitų skaičiaus. Pacientų kraujo iš venos buvo paimta atliekant standartinę procedūrą, o kraujo mėginiai buvo ištirti SYSMEX® automatizuotu kraujo analizatoriumi (Vokietija). Taip pat į tyrimą įtraukti IgE kiekio (IU/ml) rezultatai. IgE buvo ištirtas ELISA metodu (*Bio-Clin-Inc*, JAV) pagal standartines gamintojo rekomendacijas.

Buvo vertinti iš dokumentacijos surinkti plaučių funkcijos rodiklių rezultatai. FEV1 (%), FEV1 (l), FVC (%),

FVC (l) ir FEV/VC (%) buvo nustatyti atliekant spirometriją „CustovitM®“ pneumotachometriniu spirometru (CustoMed, Vokietija) pagal standartinį protokolą. Spirometrijos rodmenų normos ribos buvo pasirinktos pagal P. H. Quanjer ir kitų rekomendacijas [19].

1.4 Duomenų analizės metodai

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant „IBM SPSS Statistics 17.0“ ir „R-3.5.0“ statistinius duomenų analizės paketus. Lyginant skirtingų grupių tyrimų rezultatų vidurkius (nepriklausomas imtis), naudotas nepriklausomų mėginių t testas. Analizuojant kelias imtis pagal vieną požymį, taikyta vienos krypties dispersinė analizė (One-Way ANOVA). Siekiant įvertinti statistinį ryšio stiprumą tarp kiekybinių kintamųjų, taikytas Pirsno (Pearson) koreliacijos koeficientas. Pasirinktas reikšmingumo lygmuo – 0,05; kai $p < 0,05$, rezultatai laikomi statistiškai reikšmingais.

TYRIMO REZULTATAI

Tyrime buvo vertinti 146 pacientų, sergančių astma, ir 40 sveikų asmenų duomenys. Demografiniai duomenys pateikiami 1 lentelėje. Tiriamųjų grupės pagal amžiaus ir lyties pasiskirstymą reikšmingai nesiskyrė. Sergančių astma ligonių trombocitų skaičius kraujyje bei MPV buvo reikšmingai didesni nei sveikų asmenų (1 lentelė).

Vertinant ligos fenotipą pagal alerginį veiksnį nustatyta, kad 86 pacientai sergo alergine astma, 52 – nealergine astma. Alergine astma sergantys asmenys turėjo didesnę MPV nei sergantys nealergine (1 pav.), o trombocitų skaičius kraujyje reikšmingai nesiskyrė.

1 lentelė. Trombocitų skaičiaus kraujyje ir MPV palyginimas tarp astma sergančių ir sveikų asmenų

Table 1. Comparison of platelet count and MPV in the blood of asthma patients and healthy subjects

	Astmos ligoniai	Sveiki asmenys
Lytis: mot./vyr. (n)	94/52	28/12
Amžius (m.)	46,49 ± 15,64	45,98 ± 19,65
Trombocitų skaičius ($\times 10^9/l$)	257,77 ± 5,13*	234,60 ± 8,74
MPV (fl)	10,71 ± 0,08**	9,90 ± 0,22

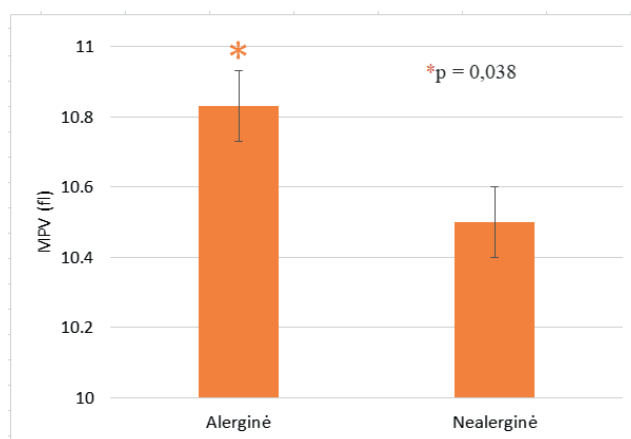
* $p=0,025$; ** $p=0,001$; mot. – moterys, vyr. – vyrai, MPV – vidutinis trombocitų tūris (angl. mean platelet volume)

Atsižvelgiant į ligos sunkumą ir eigą, 12 pacientų sirgo lengva nuolatine (persistuojančia), 13 – vidutinio sunkumo nuolatine, 20 – sunkia nuolatine astma ir 2 pacientai – protarpine (intermituojančia) astma. Lyginant skirtingo ligos sunkumo ir eigos grupes, nei trombocitų skaičius kraujyje, nei MPV reikšmės statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Eozinofilinės astmos fenotipo grupėje (n=82) trombocitų skaičius kraujyje buvo didesnis nei sergančių neeozinofiline astma (n=61) (2 pav.).

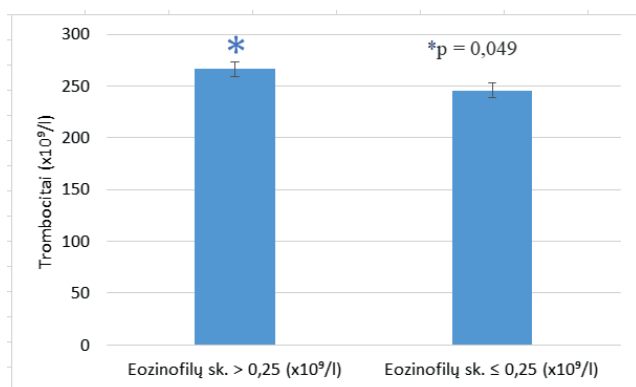
MPV vertės šiose grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Remiantis AKT rezultatais nustatyta, kad nekontroliuojamos astmos grupėje (n=22) trombocitų skaičius buvo didesnis nei kontroliuojamos astmos grupėje (n=20) (3 pav.). Vertinant MPV reikšmingo skirtumo tarp grupių nebuvo. Kiekybiškai vertinant AKT balus ir jų ryšį su trombocitų skaičiumi kraujyje ir MPV, statistiškai reikšmingų sąsajų nepastebėta, nors trombocitų skaičius kraujyje buvo didesnis esant mažesniai AKT rezultatui ($p=0,059$).



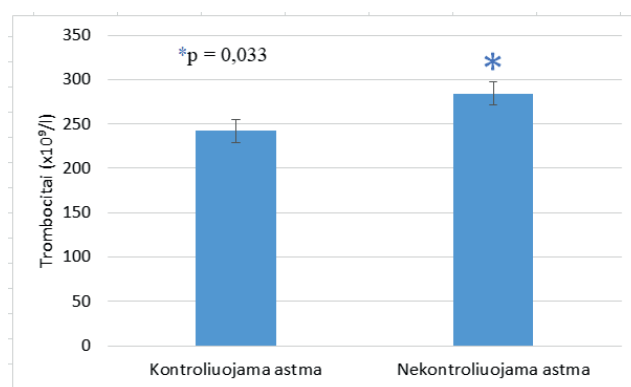
1 pav. MPV verčių kraujyje palyginimas esant alerginei ir nealerginei astmai

Fig. 1. MPV values in the groups of allergic and non-allergic asthma



2 pav. Trombocitų skaičiaus kraujyje palyginimas esant eozinofilinei ir neeozinofilinei astmai

Fig. 2. Platelet count in the groups of eosinophilic and non-eosinophilic asthma



3 pav. Trombocitų skaičiaus kraujyje palyginimas esant kontroliuojamai ir nekontroliuojamai astmai

Fig. 3. Platelet count in the groups of well-controlled and poorly controlled asthma

2 lentelė. Trombocitų skaičiaus kraujyje ir MPV palyginimas tarp astma ir ne tik astma, bet ir rinitu, dermatitu ir (ar) konjunktyvitų sergančių pacientų

Table 2. Comparison of platelet count and MPV in the blood of asthma patients and the patients who suffer not only from asthma but also allergic rhinitis, dermatitis and/or conjunctivitis

Alerginė liga	Pacientų skaičius, n	Trombocitų skaičius ($\times 10^9/l$)	MPV (fl)
Astma	53	254,28$\pm$8,82	10,58$\pm$0,13
Astma ir alerginis rinitas	86	259,33 $\pm$ 6,67	10,79 $\pm$ 0,09
Astma ir alerginis konjunktyvitas	42	261,17 $\pm$ 9,53	10,99 $\pm$ 0,15*
Astma ir alerginis dermatitas	16	279,56 $\pm$ 19,15	11,11 $\pm$ 0,28
Astma ir dvi kitos alerginės ligos	37	267,11 $\pm$ 10,49	10,84 $\pm$ 0,16
Astma ir trys alerginės ligos	8	270,50 $\pm$ 26,84	11,39 $\pm$ 0,33**

*p=0,040; **p=0,037

Suskirsčius į grupes pagal bendrojo IgE kiekį kraujyje, nutukimą ar rūkymo statusą, statistiškai reikšmingo trombocitų skaičiaus kraujyje ar MPV skirtumo nepastebėta.

Nagrinėjant trombocitų skaičiaus kraujyje ir MPV skirtumus tarp sergančių tik astma ligonių ir tų, kuriems diagnozuota ne tik astma, bet ir kitos alerginės ligos (alerginis rinitas, alerginis konjunktyvitas ir (ar) alerginis dermatitas), buvo pastebėta, kad trombocitų skaičius kraujyje ir MPV didesnis astmos pacientų, sergančių dar ir šiomis alerginėmis ligomis, tačiau statistiškai reikšmingai didesnis MPV buvo tik sergančių astma kartu su alerginiu konjunktyvitu bei sergančių astma ir visomis trimis kitomis alerginėmis ligomis, palyginti su sergančiais tik astma (2 lentelė).

Plaučių funkcijos rodikliai FEV1 (l) ir FVC (l) turėjo netiesioginį

ryšį su trombocitų skaičiumi kraujyje, t. y. kuo mažesnė rodiklių reikšmė, kuo didesnė bronchų obstrukcija, tuo didesnis trombocitų skaičius kraujyje (3 lentelė). Tarp MPV verčių ir plaučių funkcijos rodiklių reikšmingo ryšio nebuvo.

Taip pat visų 146 pacientų kraujyje buvo ieškoma trombocitų skaičiaus sąsąj su kitomis kraujo ląstelėmis. Pastebėta, kad mažesnis trombocitų skaičius kraujyje susijęs su mažesniu leukocitų skaičiumi (4 lentelė), o MPV su leukocitų skaičiumi nesusijęs. Esant mažesniai neutrofilų ir limfocitų skaičiui, trombocitų skaičius kraujyje taip pat mažesnis (4 lentelė). Neutrofilų ir limfocitų skaičių išreiškus procentais, ryšio su trombocitų skaičiumi nebuvo. Lyginant šių kraujo elementų ryšį su MPV – sąsajos nepastebėta.

REZULTATŲ APITARIMAS IR DISKUSIJA

Vis daugiau tyrimų įrodo, kad trombocitai dalyvauja su astma susijusiose fiziologiniuose procesuose [4, 8, 9, 20]. Trombocitai turi įtakos keturiems svarbiems procesams, vykstantiems plaučiuose alerginio uždegimo metu: bronchų konstrikcijai, padidėjusiam jų reaktyvumui, kvėpavimo takų uždegimui ir remodeliacijai [4, 8, 9, 21]. Visi šie plaučiuose vykstantys patologiniai procesai gali sutrikdyti normalią plaučių funkciją [4, 8, 9, 21]. Todėl nekeista, kad šiame tyrime, vertinant trombocitų skaičiaus kraujyje ir MPV kitimus priklausomai nuo kvėpavimo funkcijos rodiklių, pastebėta, kad kuo didesnis buvo trombocitų skaičius kraujyje, tuo didesnę bronchų obstrukciją rodė kvėpavimo funkcijos rodikliai. Tyrimų, lyginančių trombocitų skaičių kraujyje su plaučių funkcijos rodikliais, dar nebuvo atlikta, tačiau trombocitų įtaka šių rodiklių pokyčiams buvo apsvaistytą tiriant smegenų išskiriamą neurotrofinį faktorių (angl. *brain-derived neurotrophic factor*) [22, 23]. Dideli kiekiai šio faktoriaus yra kaupiami trombocituose, ir įrodyta, kad jie proporcingai didėja mažėjant plaučių funkcijos rodiklių vertėms [22, 23].

Atliekant šį mokslinį tyrimą buvo lyginamas sveikų asmenų ir astmos ligonių trombocitų skaičiaus kraujyje ir MPV skirtumas. Pastebėta, kad trombocitų skaičius kraujyje ir MPV vertės ligonių grupėje buvo didesnės nei kontrolinėje. H. T. Nacaroglu ir bendraautorii tyrimo duomenimis, astma sergančių vaikų trombocitų skaičius kraujyje taip pat buvo didesnis nei kontrolinės grupės vaikų [24]. Jeigu trombocitų ir jų išskiriamų biologinių medžiagų poveikis yra svarbus kvėpavimo takų uždegimo procesuose, tikėtina, kad sergant astma trombocitų skaičius kraujyje gali padidėti [4, 6, 8, 9, 21]. Trombocitai

3 lentelė. Sąsajos tarp trombocitų skaičiaus kraujyje ir plaučių funkcijos rodiklių vertinimas

Table 3. Correlations between platelet count and lung function parameters

Plaučių funkcijos rodikliai	Trombocitų skaičius ($\times 10^9/l$)	
	Koreliacijos dydis, r	p reikšmė
FEV1 (%)	-0,163	0,056
FEV1 (l)	-0,223	0,008
FVC (%)	-0,12	0,161
FVC (l)	-0,237	0,005
FEV1/VC (%)	-0,06	0,482

FEV1 – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę, FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa, FEV1/VC – forsuoto iškvėpimo tūrio pirmąją sekundę santykis su gyvybine plaučių talpa

4 lentelė. Sąsajos tarp trombocitų ir kitų kraujo ląstelių skaičiaus vertinimas

Table 4. Correlations between platelet count and the count of other blood cells

Kraujo ląstelių rūšys	Trombocitų skaičius ($\times 10^9/l$)	
	Koreliacijos dydis, r	p reikšmė
Leukocitai ($\times 10^9/l$)	0,325	0,001
Limfocitai ($\times 10^9/l$)	0,225	0,007
Neutrofilai ($\times 10^9/l$)	0,267	0,001
Bazofilai ($\times 10^9/l$)	0,105	0,211
Monocitai ($\times 10^9/l$)	0,077	0,359

geba išskirti tokias uždegimą skatinančias medžiagas kaip tromboksanas, histaminas, serotoninas, trombocitus aktyvuojantis faktorius (angl. *platelet activating factor* – PAF), arachidono rūgšties metabolitai [4, 6, 9, 25]. Kai kurios šių medžiagų veikia ir lygiuosius raumenis, gali sukelti bronchų konstrikciją bei skatinti gleivių išsiskyrimą bronchų epitelio paviršiuje [4, 6, 9]. Visa tai svarbu astmos vystymuisi.

Šiame tyrime MPV astma sergančių ligonių grupėje buvo didesnis nei sveikų asmenų grupėje. Tačiau anksčiau atlikti tyrimai rodė, kad MPV buvo arba statistiškai reikšmingai mažesnis ligos paūmėjimo metu, palyginti su sveikais asmenimis, arba ryšio išvis nepastebėta [26–28]. MPV padidėjimas buvo nustatomas tik esant sunkiai nuolatinei astmai lyginant su paūmėjimo laikotarpiu, be to, buvo rastas netiesioginis ryšys tarp MPV ir pacientų būklės sunkumo [24, 26]. MPV, kaip uždegiminio žymens, reikšmė buvo vertinta ir esant lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) paūmėjimui: MPV buvo reikšmingai mažesnis nei stabilios ligos tarpsniu [28]. Svarbu, kad vertinant MPV kitų uždegiminių ar kraujagysles pažeidžiančių ligų atvejais MPV būna padidėjęs, be to, nustatomas ir tiesioginis ryšys su C reaktyviuoju baltymu [4, 9, 26, 27]. Tai rodo, kad trombocitai yra aktyvuojami uždegimo proceso. Tokie skirtingi MPV rezultatai tiriant astmos ligonius gali būti nulemti skirtingos ligos išraiškos atliekant tyrimą. Apžvelgus astma ir LOPL sergančių ligonių tyrimus pastebėta, kad MPV sumažėjimas dažniau nustatomas negydytų pacientų grupėse ar ligai paūmėjus [24, 26–28]. Tačiau, mūsų atlikto tyrimo duomenimis, MPV nepriklausė nuo astmos sunkumo. Tiriant sisteminę raudonąją vilklę sergančius ligonius, taip pat buvo pastebėtas netiesioginis ligos sunkumo ryšys su MPV, t. y. kuo sunkesnė ligos eiga, tuo mažesnis MPV, tačiau gydant gliukokortikoidais MPV didėdavo [28]. Taigi, MPV mažėjimas galėtų būti siejamas su aktyviu uždegimo procesu, o didėjimas – su gydymo nuo uždegimo poveikiu [29, 30].

Sergant astma trombocitai bei jų išskiriamos medžiagos didina imuninių ląstelių infiltraciją į uždegimo židini [4, 6, 31–33]. Anksčiau atliktuose tyrimuose pastebėtas tiesioginis ryšys tarp trombocitų skaičiaus kraujyje ir limfocitų, neutrofilinių granulocitų, monocitų bei makrofagų kiekio plaučių audinyje [4, 20]. Tokius rezultatus

papildo ir šiame tyrime rastas tiesioginis ryšys tarp trombocitų skaičiaus kraujyje ir bendrojo leukocitų skaičiaus bei ryšys tarp trombocitų ir limfocitų bei neutrofilų skaičiaus kraujyje.

Lyginant MPV ir trombocitų skaičių pagal skirtingus astmos fenotipus nustatyta, kad alerginė astma susijusi su didesniu MPV, bet trombocitų skaičius kraujyje nesiskyrė tarp alerginės ir nealerginės astmos grupių. Eozinofilinė astma, atvirkščiai – susijusi su didesniu trombocitų skaičiumi, bet nesijusi su didesniu MPV. Pastebėta, kad organizme padidėjus IgE ir eozinofilų skaičiui, padidėja ir MPV, pavyzdžiui, sergant bulioziniu pemfigoidu ar lėtine dilgėline [34, 35]. Galbūt tai gali būti siejama su tuo, jog trombocitai savo plazminėje membranoje turi IgE receptorių bei išskiria PAF, svarbų alerginių ligų patogenezėje [4]. Tačiau, nors ir buvo tikėtasi priešingai, šiame tyrime IgE kiekis neturėjo ryšio nei su MPV, nei su trombocitais. Reikšmingų MPV skirtumų sergant eozinofiline ir neeozinofiline astma taip pat nepastebėta. Tačiau buvo nustatytas tiesioginis ryšys tarp eozinofilų ir trombocitų skaičiaus kraujyje. Be to, pastebėta, kad eozinofilinės astmos ligonių trombocitų skaičius kraujyje didesnis nei neeozinofilinės astmos grupės. Tai papildo kitų autorių išvada, kad trombocitų ir eozinofilų veikimas yra glaudžiai susijęs [20, 21, 25]. Įrodyta, kad padidėjus trombocitų skaičiui kraujyje padidėja ir bronchų reaktyvumas, daugiau eozinofilų patenka į plaučių audinį, trombocitai padidina eozinofilų adheziją prie kraujagyslių endotelio [4, 20, 21, 25]. Anksčiau atliktų tyrimų, kuriuose būtų vertinami trombocitų skaičiaus kraujyje ar MPV skirtumai pagal eozinofilinės/neozinofilinės astmos fenotipą ar pagal IgE kiekį, dar nebuvo atlikta, todėl sunku diskutuoti, kodėl mūsų atliktame tyrime MPV gautas didesnis alerginės astmos atveju nei nealerginės, bet neturėjo ryšio nei su IgE, nei su eozinofilų kiekiu kraujyje, o trombocitai, kaip ir tikėtasi, turėjo ryšį su eozinofilų kiekiu kraujyje, bet neturėjo su IgE ir nesiskyrė lyginant alerginę ir nealerginę astma sergančius ligonius. Reikėtų tirti didesnės imties grupes, kad rezultatai būtų patikimesni.

Įdomu ir tai, kad pagal AKT testo rezultatus suskirsčius pacientus į dvi grupes, kontroliuojamos ir nekontroliuojamos astmos, išsiaiškinta, kad didesnis trombocitų skaičius kraujyje buvo sergant nekontroliuojama ast-

ma. Literatūroje galima rasti samprotavimų, kad stiprus trombocitų išskiriamo PAF veikimas gali būti viena iš sunkiai vaistais kontroliuojamos astmos priežasčių [36]. Ne tik astma, bet kartu ir rinitu, dermatitu ir (ar) konjunktyvitu sergančių ligonių trombocitų skaičius kraujyje ir MPV taip pat buvo didesni – statistiškai reikšmingas buvo MPV pokytis sergant astma ir konjunktyvitu bei astma ir kitomis trimis alerginėmis ligomis, palyginti su tik astma sergančiais ligoniais. Tai taip pat leidžia daryti prielaidą apie trombocitų svarbą atopiją lemiančiuose imuniniuose procesuose.

Taigi, įvertinus visus tyrimo rezultatus, būtų galima daryti prielaidą, kad trombocitai, kaip imuninės ląstelės, dalyvauja astmos patogenezėje, gali turėti įtakos plaučių audinio pokyčiams sergant astma, ir atrodo, kad yra labiau aktyvuojami tam tikrų ligos fenotipų atvejais. Visi šie rezultatai papildo astmos patogenezės sampratą.

Apie praktines rekomendacijas galvoti dar anksti, tačiau planuojant tolesnius tyrimus būtų naudinga atkreipti dėmesį į šio tyrimo rezultatus. Galbūt MPV rodiklis galėtų būti naudingas vertinant alerginės ir nealerginės astmos, o trombocitų skaičius kraujyje – eozinofilinės ir neeozinofilinės astmos metu vyraujančius uždegimo procesus. Būtų aktualu plačiau pagngrinti trombocitų ryšį su IgE ir eozinofilais, nes literatūroje jau pradedama svarstyti ir apie naujas astmos gydymo galimybes – moduluoti trombocitų ir eozinofilų tarpusavio sąveikas [21]. Turint galvoje, kad trombocitų skaičius kraujyje yra didesnis nekontroliuojamos astmos metu ir jis didėja mažėjant plaučių funkcijos rodiklių reikšmėms, trombocitų skaičiaus vertinimas galėtų būti patogus ir pigus pagalbinis metodas siekiant įvertinti ligos progresavimą, jos kontrolę bei gydymo efektyvumą. Šiam teiginiui pagrįsti reikia atlikti detalesnius didesnių pacientų imčių tyrimus.

IŠVADOS

Kadangi astmos ligonių trombocitų skaičius kraujyje ir jų vidutinis tūris didesnis nei sveikų asmenų bei priklauso nuo ligos fenotipo, galima daryti prielaidą, kad šios ląstelės dalyvauja astmos patogenezėje. ♦

Gauta: 2018 09 07
Priimta spaudai: 2018 12 28

Summary

PLATELET COUNT AND MEAN PLATELET VOLUME IN DIFFERENT ASTHMA PHENOTYPES

Gabrielė Gendvilaitė, Brigita Šitkauskienė, Edita Gasiūnienė, Viltė Marija Gintauskienė

Aim of the study. To evaluate platelet (as the immune cell) count and mean platelet volume (MPV) in the blood of patients with different asthma phenotypes and estimate the possible correlation with the most common lung function parameters measured in spirometry.

Material and methods. Retrospective study: according to the asthma phenotype of the disease necessary clinical and laboratory data was collected from ambulatory medical documentation of the patients with asthma.

Results. Platelet count (257.77 ± 5.13 vs. 234.60 ± 8.74 ($\times 10^9/L$), $p=0.025$) and MPV (10.71 ± 0.08 vs. 9.90 ± 0.22 (fL), $p=0.001$) was higher in the blood of asthma patients compared to the healthy subjects. Patients with allergic asthma had higher MPV values than with non-allergic asthma (10.83 ± 0.09 vs. 10.50 ± 0.12 (fL), $p=0.038$). Platelet count was higher in eosinophilic asthma group compared to non-eosinophilic asthma (266.20 ± 7.18 vs. 245.62 ± 7.33 ($\times 10^9/L$), $p=0.049$) and higher in poorly controlled asthma group com-

pared to well-controlled asthma (284.18 ± 14.74 vs. 241.50 ± 12.22 ($\times 10^9/L$), $p=0.033$). Patients who suffer from asthma and allergic conjunctivitis and the ones who suffer from asthma, allergic rhinitis, conjunctivitis and dermatitis had higher MPV than the ones with asthma only (10.99 ± 0.14 vs. 10.61 ± 0.09 ($\times 10^9/L$), $p=0.040$; 11.39 ± 0.33 vs. 10.58 ± 0.13 ($\times 10^9/L$), $p=0.037$). Platelet count had a negative correlation with lung parameters: with FEV1(l) ($p=0.008$) and FVC(l) ($p=0.005$).

Conclusions. It can be assumed that platelets are involved in the pathogenesis of asthma because platelet count and MPV was higher in the blood of asthma patients compared to the healthy subjects and differs depending on asthma phenotype.

Keywords: asthma, phenotype, platelet, mean platelet volume.

LITERATŪRA

- NHLBI. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report 2007 [cited 2018 May 11]; Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf>
- GINA Science Committe. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA 2016; 1–147. Available from: http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf
- Holgate ST. Pathogenesis of asthma. Clin Exp Allergy 2008; 38(6): 872–97.
- Idzko M, Pitchford S, Page C. Role of platelets in allergic airway inflammation. J Allergy Clin Immunol 2015; 135(6): 1416–23.
- Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med 2012; 18(5): 716–25.
- Page C, Pitchford S. Platelets and allergic inflammation. Clin Exp Allergy 2014; 44(7): 901–13.
- Pitchford SC, Momi S, Baglioni S, Casali L, Giannini S, Rossi R, et al. Allergen induces the migration of platelets to lung tissue in allergic asthma. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(6): 604–12.
- Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets in lung biology. Annu Rev Physiol 2013; 75(1): 569–91.
- Kornerup KN, Page CP. The role of platelets in the pathophysiology of asthma. Platelets 2007; 18(5): 319–28.
- Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. Thorax 2002; 57(7): 643–8.
- Westerhof GA, Korevaar DA, Amelink M, de Nijs SB, de Groot JC, Wang J, et al. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes. Eur Respir J 2015; 46(3): 688–96.
- Carr TF, Zeki AA, Kraft M. Eosinophilic and noneosinophilic asthma. Am J Respir Crit Care Med 2018; 197(1): 22–37.
- Negewo N, McDonald V, Baines K, Wark P, Simpson J, Jones P, et al. Blood eosinophils as a surrogate marker for sputum eosinophilia in stable copd. Respirology 2016; 193(9): 937–8.
- National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults – The Evidence Report. Obes Res 1998; 6(Suppl 2): 51S–209S.
- Morosco G, Kiley J. Preface. J Allergy Clin Immunol 2007; 120(5): S93.
- Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. J Allergy Clin Immunol 2006; 117(3): 549–56.
- Busse WW, Rosenwasser LJ. Mechanisms of asthma. J Allergy Clin Immunol 2003; 111(3 Suppl): S799–804.
- Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. Obes Facts 2008; 1(2): 106–16.
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl 1993; 16: 5–40.
- Pitchford SC, Momi S, Giannini S, Casali L, Spina D, Page CP, et al. Platelet P-selectin is required for pulmonary eosinophil and lymphocyte recruitment in a murine model of allergic inflammation. Blood 2005; 105(5): 2074–81.
- Shah SA, Page CP, Pitchford SC. Platelet–eosinophil interactions as a potential therapeutic target in allergic inflammation and asthma. Front Med (Lausanne) 2017; 4: 129.
- Lommatzsch M, Schloetke K, Klotz J, Schuhbaeck K, Zingler D, Zingler C, et al. Brain-derived neurotrophic factor in platelets and airflow limitation in Asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171(2): 115–20.
- Chacón-Fernández P, Säuberli K, Colzani M, Moreau T, Ghevaert C, Barde Y-A. Brain-derived neurotrophic factor in megakaryocytes. J Biol Chem 2016; 291(19): 9872–81.
- Nacaroglu HT, Isguder R, Bahceci SE, Ceylan G, Korkmaz HA, Karaman S, et al. Can mean platelet volume be used as a biomarker for asthma? Postep Dermatologii i Alergol 2016; 33(3): 182–7.
- de Boer JD, Majoor CJ, van't Veer C, Bel EHD, van der Poll T. Asthma and coagulation. Blood 2012; 119(14): 3236–44.
- Sun WX, Zhang JR, Cao ZG, Li Y, Wang RT. A decreased mean platelet volume is associated with stable and exacerbated asthma. Respiration 2014; 88(1): 31–7.
- Akgedik R, Yağız Y. Is decreased mean platelet volume in allergic airway diseases associated with extent of the inflammation area? Am J Med Sci 2017; 354(1): 33–8.
- Ulasli SS, Ozyurek BA, Yilmaz EB, Ulubay G. Mean platelet volume as an inflammatory marker in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Pol Arch Med Wewn 2012; 122(6): 284–90.
- Khan A, Haider I, Ayub M, Khan S. Mean Platelet Volume (MPV) as an indicator of disease activity and severity in lupus. F1000Res 2017; 6: 126.

-
- | | | |
|--|--|---|
| <p>30. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? <i>Curr Pharm Des</i> 2011; 17(1): 47–58.</p> <p>31. Takeda T, Unno H, Morita H, Futamura K, Emi-Sugie M, Arae K, et al. Platelets constitutively express IL-33 protein and modulate eosinophilic airway inflammation. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2016; 138(5): 1395–403.e6.</p> | <p>32. von Hundelshausen P, Weber C. Platelets as immune cells: bridging inflammation and cardiovascular disease. <i>Circ Res</i> 2007; 100(1): 27–40.</p> <p>33. Dürk T, Duerschmied D, Müller T, Grimm M, Reuter S, Vieira RP, et al. Production of serotonin by tryptophan hydroxylase 1 and release via platelets contribute to allergic airway inflammation. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2013; 187(5): 476–85.</p> <p>34. Rifaioğlu EN, Sen BB, Ekiz Ö, Dogramaci AC. Mean platelet volume</p> | <p>and eosinophilia relationship in patients with bullous pemphigoid. <i>Platelets</i> 2014; 25(4): 264–7.</p> <p>35. Chandrashekar L, Rajappa M, Sundar I, Munisamy M, Ananthanarayanan PH, Thappa DM, et al. Platelet activation in chronic urticaria and its correlation with disease severity. <i>Platelets</i> 2014; 25(3): 162–5.</p> <p>36. Pağan K, Bartuzi Z. Platelet activating factor in allergies. <i>Int J Immunopathol Pharmacol</i> 2015; 28(4): 584–9.</p> |
|--|--|---|
-