

Sylwia Kwiatkowska¹, Agnieszka Urbaniak¹,
Urszula Szkudlarek², Marek Zięba¹

Received: 17.09.2008

Accepted: 06.10.2008

Published: 31.10.2008

Ocena lokalnego i systemowego stanu zapalnego u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc w okresie stabilnym i w zaostrzeniu

Local and systemic inflammatory process in patients with stable and exacerbation phase of chronic obstructive pulmonary disease

¹ Oddział Kliniczny Pneumonologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Kierownik Oddziału: dr hab. n. med. prof. nadzw. Sylwia Kwiatkowska.

Klinika Gruźlicy, Chorób i Nowotworów Płuc Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Iwona Grzelewska-Rzymowska

² Zakład Fizjologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Monika Orłowska-Majdak

Correspondence to: Klinika Gruźlicy, Chorób i Nowotworów Płuc Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Okólna 181, 91-520 Łódź, tel./faks: 042 617 72 95, e-mail: klinika.tbc.um@wp.pl

Praca finansowana ze źródeł Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w ramach pracy własnej nr 502-18-523

Streszczenie

Wstęp: Przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) charakteryzuje ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe będące wynikiem nadmiernej reakcji zapalnej na wdychane pyły i gazy, głównie dym tytoniowy. W patogenezie tej choroby odgrywają rolę trzy czynniki: proces zapalny, stres oksydacyjny oraz zaburzenia równowagi pomiędzy proteinazami i antyproteinazami. W ostatnich latach coraz więcej danych wskazuje na obecność u chorych na POChP zmian pozapłucnych, takich jak wyniszczenie, osteoporoza czy depresja. Celem pracy była ocena stanu zapalnego lokalnego oraz systemowego u chorych na POChP. **Materiał i metody:** Badania przeprowadzono u 23 chorych na POChP dwukrotnie – w stabilnym okresie choroby oraz w zaostrzeniu. Grupę kontrolną stanowiło 16 asymptomatycznych palaczy papierosów. Analizie poddano: 1) w kondensacie powietrza wydechowego (kpw) stężenie nadtlenu wodoru (H_2O_2) oraz prozapalnych cytokin $TNF-\alpha$ i IL-6; 2) w surowicy poziom $TNF-\alpha$ i IL-6. **Wyniki:** Stwierdzono, że u chorych na POChP w okresie stabilnym w kpw poziom H_2O_2 był znacząco wyższy niż w grupie kontrolnej osób zdrowych. W trakcie zaostrzenia choroby ulegał on dalszemu wzrostowi ($p < 0,05$). Natomiast stężenie IL-6 w powietrzu wydechowym było w badanych grupach podobne ($p > 0,05$). Mierzalny poziom $TNF-\alpha$ zanotowano jedynie u chorych z zaostrzeniem POChP. Zarówno w okresie stabilnym, jak i w zaostrzeniu choroby poziom H_2O_2 w kpw korelował z $FEV_1\%$ wartości należnej. Chorych na stabilną POChP charakteryzowało podwyższone w surowicy zarówno stężenie $TNF-\alpha$, jak i IL-6 w porównaniu z grupą asymptomatycznych palaczy. W okresie zaostrzenia badane cytokiny nie ulegały istotnym zmianom ($p > 0,05$). **Wnioski:** U chorych na POChP wykazano obecność lokalnego stresu oksydacyjnego, który w trakcie zaostrzenia choroby ulegał dalszemu znaczącemu nasileniu. Obok reakcji w kompartmentcie oddechowym chorzy ze stabilną postacią POChP charakteryzowali się obecnością systemowej reakcji zapalnej mierzonej poziomem $TNF-\alpha$ i IL-6 w surowicy. Poziom nadtlenu wodoru w powietrzu wydechowym korelował z wartościami spirometrycznymi ($FEV_1\%$ wartości należnej).

Słowa kluczowe: POChP, kondensat powietrza wydechowego, nadtlenek wodoru, $TNF-\alpha$, IL-6

Summary

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterised by the airflow limitation as a consequence of progressive inflammatory response to inhaled noxious particles and gases, particularly cigarette smoke. Three factors play a main role in pathogenesis of the disease: inflammatory process, oxidative stress and imbalance between proteases and antiproteases. Recently there are some evidences that also extra-

pulmonary changes like cachexia, osteoporosis or depression are associated with COPD. The aim of the study was to access local and systemic inflammation in patients with COPD. **Material and methods:** The study group consisted of 23 patients with COPD during stable and exacerbation phase of the disease. As a control served 16 asymptomatic smokers. We investigated: 1) concentration of hydrogen peroxide (H_2O_2) and proinflammatory cytokines like $TNF-\alpha$ and IL-6 in expired breath condensate (EBC); 2) serum levels of $TNF-\alpha$ and IL-6. **Results:** It was showed that the level of H_2O_2 in EBC of patients with stable COPD was significantly higher as compared with healthy smokers. Additional significant enhanced in H_2O_2 exhalation was demonstrated during exacerbation of COPD. There was no difference in IL-6 concentration between the study groups ($p > 0,05$). Discernible level of $TNF-\alpha$ in exhaled air was measured only in those with COPD exacerbation. Exhaled H_2O_2 correlated with $FEV_1\%$ predicted value in patients with stable as well as with exacerbation phase of COPD. Also serum levels of $TNF-\alpha$ and IL-6 of patients with stable disease were higher compared to the values of healthy smokers. The serum concentrations of studied cytokines did not change significantly during exacerbation of COPD. **Conclusions:** Our results demonstrated the occurrence of local oxidative stress in patients with stable COPD. This process significantly increased during exacerbation of the disease. Besides of local reaction in respiratory compartment of patients with stable COPD we revealed systemic inflammatory process measured by serum levels of $TNF-\alpha$ and IL-6. Exhaled H_2O_2 correlated with lung function ($FEV_1\%$ pred).

Key words: COPD, expired breath condensate, hydrogen peroxide, $TNF-\alpha$, IL-6

WSTĘP

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych. O ile na początku lat 90. XX wieku znajdowała się na 5. miejscu wśród przyczyn zgonów, o tyle już 10 lat później wysunęła się na 4. pozycję, a prognozy przewidują, iż do 2020 roku zajmie 3. miejsce. Przeprowadzone w wielu krajach badania wskazują, że na POChP zapada około 25% palaczy tytoniu po 40. roku życia, a po 70. roku życia aż 50%⁽¹⁾. O skali problemu świadczy fakt, iż powołano do życia Światową Inicjatywę Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD), która od 2001 roku publikuje raporty mające na celu zoptymalizowanie strategii rozpoznania, leczenia i zapobiegania POChP.

POChP polega na postępującym ograniczeniu przepływu powietrza przez drogi oddechowe, co związane jest z nieprawidłową (nadmierną) reakcją zapalną na wdychane pyły i gazy, głównie dym tytoniowy. Ostatnio zwraca się coraz większą uwagę na występowanie w tej chorobie zmian pozapłucnych świadczących o ogólnoustrojowym procesie zapalnym (np. podwyższenie w surowicy poziomu białek ostrej fazy – CRP, fibrynogen – czy leukocytozy)^(2,3). Według współczesnych poglądów w patogenezie POChP biorą udział trzy składniki: zapalenie, stres oksydacyjny oraz zaburzenie równowagi w systemie proteinaz – antyproteinaz. Proces obejmujący błonę śluzową oskrzeli i miąższ płucny ma charakter zapalenia, w którym dominującą rolę odgrywają neutrofile, makrofagi oraz limfocyty $CD8^+$ ⁽⁴⁾. Produkowane przez nie oraz komórki nabłonka cytokiny, takie jak czynnik martwicy nowotworu – $TNF-\alpha$ (*tumor necrosis factor α*), interleukina 6 (IL-6) czy interleukina 8 (IL-8), wpływają nie tylko na lokalne reakcje zapalne, ale mogą

także generować procesy ogólnoustrojowe (np. wyniszczenie). Z drugiej strony obecne w dymie tytoniowym reaktywne formy tlenu zwiększają stres oksydacyjny oraz poprzez inaktywację antyproteinaz powodują przesunięcie równowagi w kierunku przewagi proteinaz nad antyproteinazami.

Rozwój i udoskonalenie w ostatnich latach technik nieinwazyjnych pozwoliły na bezpieczną i powtarzalną ocenę procesów zapalnych w układzie oddechowym. Do metod tych zaliczamy analizę indukowanej płwociny oraz kondensatu powietrza wydechowego. W odróżnieniu od procesów toczących się lokalnie badanie wybranych markerów w surowicy świadczy o zmianach ogólnoustrojowych. Celem pracy była ocena wybranych wykładników stanu zapalnego lokalnego oraz systemowego u chorych na POChP. Analizie poddano:

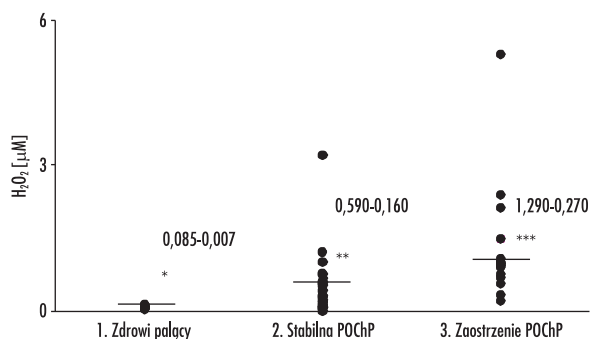
- w kondensacie powietrza wydechowego (kpw) stężenie nadtlenu wodoru (H_2O_2) oraz prozapalnych cytokin $TNF-\alpha$ i IL-6;
- w surowicy poziom $TNF-\alpha$ i IL-6.

Badania przeprowadzono dwukrotnie – w stabilnym okresie choroby oraz w zaostrzeniu POChP.

MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono w grupie 23 chorych na POChP w okresie stabilnym i w zaostrzeniu choroby. Grupę kontrolną stanowiło 16 palaczy papierosów bez objawów POChP i bez dolegliwości ze strony układu oddechowego ani innych narządów. Dokładną charakterystykę tych grup przedstawiono w tabeli 1.

U wszystkich badanych wykonano spirometrię, używając elektronicznego spirometru Lungtest 1000 (MES, Polska). Zmierzono wartość natężonej objętości wydechowej 1-sekundowej (FEV_1) oraz natężonej pojemności życiowej (FVC) i oznaczono stosunek FEV_1/FVC (tabela 1).



* p<0,05, 1 vs 2 i 3
 ** p<0,05, 2 vs 1 i 3
 *** p<0,05, 3 vs 1 i 2

Rys. 1. Stężenie nadtlenu wodoru (H_2O_2) w kondensacie powietrza wydechowego

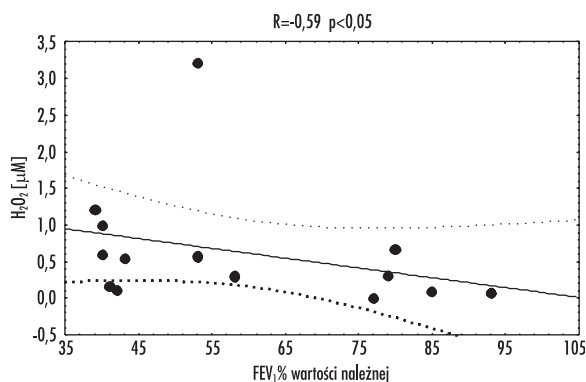
W badanych grupach dokonano pomiaru stężenia nadtlenu wodoru oraz dwóch cytokin: TNF- α i IL-6 w kondensacie powietrza wydechowego, a także TNF- α i IL-6 w surowicy.

U chorych na POChP komplet powyższych badań wykonano dwukrotnie: w okresie stabilnym choroby i w zaostrzeniu, a w grupie referencyjnej osób zdrowych – jednorazowo.

Wszyscy uczestnicy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. Badanie uzyskało aprobatę Uczelnianej Komisji Etyki.

KONDENSAT POWIETRZA WYDECHOWEGO

Kondensat powietrza wydechowego zbierano w godzinach 8.00-10.00 metodą opisaną uprzednio w literaturze⁽⁵⁾. Palacze powstrzymywali się od palenia papierosów przez 12 godzin, gdyż dym tytoniowy może powodować zwiększenie stężenia H_2O_2 w powietrzu wydechowym⁽⁶⁾. Aparatura do zbierania kondensatu składała się z ustnika połączonego ze szklaną rurką chłodzącą Lie-



Rys. 2. Korelacja między stężeniem H_2O_2 w powietrzu wydechowym a $FEV_1\%$ wartości należnej u chorych ze stabilną POChP

biga o długości 55 cm. Rurka Liebiga była chłodzona etanolem o temperaturze $-9^\circ C$. Uzyskany płynny kondensat powietrza wydechowego był zbierany do plastikowych pojemników umieszczonych w zbiorniku z lodem. Oddychając swobodnie, badany wydychał powietrze z płuc przez ustnik, podczas gdy wdech był wykonywany poza ustnikiem. Czas badania wynosił 20 minut, co pozwoliło na uzyskanie średnio 5 ml kondensatu powietrza wydechowego. W celu dokonania pomiarów był on przechowywany w temperaturze $-80^\circ C$ nie dłużej niż przez 7 dni.

Stężenie H_2O_2 mierzono zgodnie z metodą podaną przez Rucha i wsp.⁽⁷⁾ spektrometrycznie (Perkin Elmer Luminescence Spectrometer, Beaconsfield, UK).

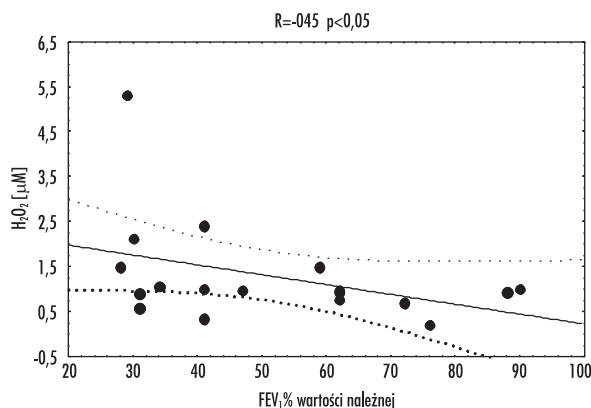
Stężenie badanych cytokin: TNF- α i IL-6 w surowicy i kpw oznaczano metodą immunoenzymatyczną ELISA (R&D, UK).

ANALIZA STATYSTYCZNA

Wyniki przedstawiono jako średnią \pm błąd standardowy średniej (SEM). Analizę przeprowadzono przy za-

	Grupa kontrolna	Chorzy na POChP – okres stabilny	Chorzy na POChP – okres zaostrzenia
Liczba	16	23	23
Wiek	59 \pm 12	69 \pm 3	69 \pm 3
Mężczyźni/kobiety	11/5	16/7	16/7
Paczkołata	19 \pm 3	35 \pm 9	35 \pm 9
FEV ₁	3,31 \pm 0,1 (94,4 \pm 3,3% wn)	1,7 \pm 0,2 (61,2 \pm 5,1% wn)	1,2 \pm 0,1 (43,2 \pm 4,5% wn)
FVC	4,27 \pm 0,1 (97,7 \pm 2,3% wn)	2,6 \pm 0,2 (75,1 \pm 5,8% wn)	2,4 \pm 0,2 (69,3 \pm 5,1% wn)
FEV ₁ /FVC	101,1 \pm 2,6	65,4 \pm 2,1	50 \pm 2,4

Tabela 1. Charakterystyka grup badawczych



Rys. 3. Korelacja między stężeniem H_2O_2 w powietrzu wydechowym a $FEV_1\%$ wartości należnej u chorych z zaostrzeniem POChP

stosowaniu testów: Shapiro-Wilka, testu t, Kolmogorowa-Smirnowa. Korelację badano przy użyciu testu Spearmana lub Pearsona.

We wszystkich przypadkach poziom $p < 0,05$ uznano za statystycznie istotny.

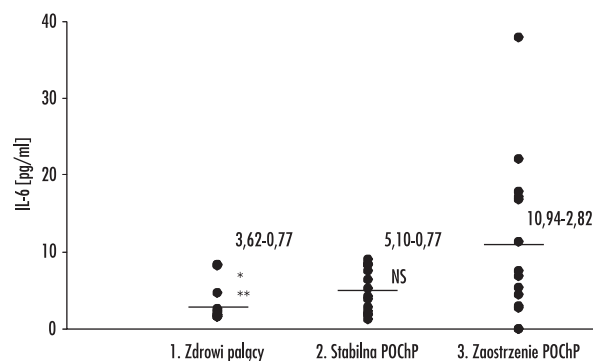
WYNIKI

ANALIZA ZAPALENIA LOKALNEGO (kpw)

U chorych na POChP w okresie stabilnym wykazano w kpw znamienne wyższy poziom nadtlenu wodoru w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych palaczy tytoniu ($p < 0,05$) (tabela 2). W okresie zaostrzenia następował dodatkowo istotny statystycznie wzrost w kpw zawartości H_2O_2 do $1,29 \pm 0,27$ w porównaniu z okresem stabilnym (rys. 1).

Stężenie IL-6 nie różniło się pomiędzy badanymi grupami. Stężenie TNF- α w kpw było wykrywalne jedynie u chorych w zaostrzeniu POChP ($0,20 \pm 0,05$), natomiast nieoznaczalne w grupie kontrolnej i stabilnej POChP.

Wykazano korelację pomiędzy stężeniem H_2O_2 w powietrzu wydechowym a $FEV_1\%$ wartości należnej ($FEV_1\%$ wn) zarówno u chorych ze stabilną postacią choroby ($R = -0,59$), jak i w okresie zaostrzenia POChP ($R = -0,45$) (rys. 3 i 4).



* $p < 0,05$, 1 vs 2

** $p < 0,05$, 1 vs 3

NS $p > 0,05$, 2 vs 3

Rys. 4. Stężenie IL-6 w surowicy

OCENA ZAPALENIA SYSTEMOWEGO (SUROWICA)

O ile w kpw TNF- α w okresie stabilnym POChP był niewykrywalny, o tyle w surowicy obserwowano w tej grupie chorych wyraźny wzrost stężenia tej cytokiny w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,05$) (tabela 2). Jednak w trakcie zaostrzenia nie ulegał on już dalszemu podwyższeniu.

Podobnie poziom IL-6 w surowicy pacjentów z postacią stabilną choroby był znamienne wyższy niż u asymptomatycznych palaczy i mimo że w okresie zaostrzenia znacznie wzrósł, nie osiągnął istotności statystycznej (rys. 4).

OMÓWIENIE

Przeprowadzone badania w sposób jednoznaczny wykazały, że chorzy na stabilną POChP charakteryzowali się zwiększoną lokalną reakcją zapalną w porównaniu ze zdrowymi palaczami. Stres oksydacyjny mierzony poziomem nadtlenu wodoru w wydychanym powietrzu był znamienne wyższy niż u asymptomatycznych palaczy. W zaostrzeniu choroby następował dalszy istotny wzrost H_2O_2 , któremu towarzyszyło oznaczalne stężenie TNF- α w kpw.

		Grupa kontrolna	Chorzy na POChP – okres stabilny	Chorzy na POChP – zaostrzenie
kpw	H_2O_2	$0,085 \pm 0,007$	$0,59 \pm 0,16$	$1,29 \pm 0,27$
	TNF- α	0	0	$0,20 \pm 0,05$
	IL-6	$0,22 \pm 0,03$	$0,33 \pm 0,31$	$0,19 \pm 0,16$
surowica	TNF- α	$0,62 \pm 0,09$	$5,38 \pm 3,12$	$3,86 \pm 1,31$
	IL-6	$3,62 \pm 0,77$	$5,10 \pm 0,77$	$10,94 \pm 2,82$

Tabela 2. Wyniki badanych parametrów u chorych na POChP i w grupie kontrolnej

Również inni autorzy wskazują na nasilenie stresu oksydacyjnego w układzie oddechowym u chorych na POChP⁽⁸⁻¹¹⁾. Kostikas i wsp.⁽⁸⁾ u pacjentów ze stabilną POChP wykazali, iż znamienne podwyższony poziom H₂O₂ w kpw korelował nie tylko z funkcją płuc (FEV₁), ale również z ilością neutrofilów w indukowanej płwocinie. Ciekawą informację dotyczącą lokalnego zapalenia odnotowali Willemse i wsp.⁽¹²⁾ Po przebadaniu indukowanej płwociny chorych na POChP i zdrowych palaczy, którzy rok wcześniej zaprzestali palenia tytoniu, stwierdzili, że tylko w grupie chorych występowała tendencja wzrostu zarówno leukocytów obojętnochłonnych, jak i stężenia IL-8 świadcząca o postępującym w kompartmentcie oddechowym procesie zapalnym. Potwierdza to znany fakt, iż u wszystkich palaczy występuje zapalenie w drogach oddechowych, ale tylko u chorych na POChP reakcja ta jest nadmierna i w trakcie naturalnego przebiegu choroby – w okresach zaostrzeń – ulega dalszemu nasileniu. Ten postępujący proces zapalny nawet po zaprzestaniu palenia, które jest głównym czynnikiem sprawczym choroby, może być, jak wykazały badania Barceló i wsp.⁽¹³⁾, związany z obniżoną liczbą regulatorowych limfocytów T (Treg) w układzie oddechowym. A właśnie ta subpopulacja limfocytów CD4⁺ poprzez produkcję IL-10 i TGF- α wykazuje działanie immunoregulujące i przeciwzapalne⁽¹⁴⁾.

Obok wzrostu markerów zapalenia w układzie oddechowym u chorych na stabilną POChP stwierdzono również obecność zapalenia systemowego, mierzonego podwyższonym poziomem TNF- α i IL-6 w surowicy. Zwłaszcza stężenie TNF- α było wysokie. W okresie zaostrzenia stężenia te nie ulegały już dalszej istotnej zmianie, choć dało się zauważyć wyraźną tendencję wzrostową dotyczącą IL-6. Podobnie inni autorzy wskazują na wzrost stężenia TNF- α u chorych na POChP, choć głównie u tych z utratą wagi ciała, masy mięśniowej, co znacznie obniża ich wydolność oddechową^(15,16). Cytokina ta wydaje się odgrywać zasadniczą rolę nie tylko w procesie zapalnym – może mieć również swój udział w patogenezie rozedmy. Jak wykazano na modelu zwierzęcym, poprzez swoje działanie apoptotyczne na komórki nabłonka pęcherzyków może doprowadzać do powstania rozedmy⁽¹⁷⁾.

Pytaniem otwartym pozostaje pytanie o reakcje przyczynowe pomiędzy zapaleniem lokalnym i systemowym. Czy stwierdzone przez niektórych badaczy podwyższone poziomy w surowicy białek ostrej fazy, takich jak CRP i fibrynogen, mają charakter pierwotny czy wtórny do toczącego się procesu w układzie oddechowym? Jest to o tyle istotne, że może mieć swoje konkretne implikacje terapeutyczne. O ile pojedyncze są doniesienia wskazujące na zależność pomiędzy stężeniem fibrynogenu w surowicy a wartościami spirometrycznymi ocenianymi w ciągu 5 lat, o tyle nie udało się tego potwierdzić w prospektywnych 9-letnich badaniach wpływu poziomu CRP na zmniejszenie funkcji płuc^(18,19). Pew-

nym wytłumaczeniem mogą być ostatnie badania Sunyera i wsp.⁽²⁰⁾, którzy wykazali związek pomiędzy polimorfizmem genu CRP a wielkością FEV₁. Skoro więc genotyp może wpływać na funkcję płuc, należałoby raczej przyjąć, iż zapalenie systemowe miało charakter pierwotny w stosunku do zmian oskrzelowych.

Choć zgodnie z zaleceniami GOLD stadia ciężkości POChP uzależnione są od wartości spirometrycznych (FEV₁% wn), to jednak na przebieg choroby olbrzymi wpływ mają, obok zaostrzeń, również choroby towarzyszące. Wykazany w badaniach własnych oraz przez innych autorów pewien poziom zapalenia ogólnoustrojowego sprzyja rozwojowi miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych⁽²¹⁾. To właśnie, jak stwierdzono, CRP zwiększa ekspresję cząsteczek adhezyjnych, ułatwiając przyleganie leukocytów do komórek śródbłonka, stymuluje wytwarzanie IL-6, wpływa na aktywację dopełniacza, intensyfikując procesy zapalne⁽²²⁾. Coraz więcej danych wskazuje, iż znacznie lepiej zaawansowanie choroby ocenia *BODE index* (*body mass index* – BMI – indeks masy ciała; *airflow obstruction* – skurcz oskrzeli; *dyspnoe* – duszność; *exercise capacity* – wydolność wysiłkowa). Wskaźnik ten, biorąc pod uwagę duszność i tolerancję wysiłku, lepiej uwzględnia choroby towarzyszące. A to właśnie one: epizody sercowo-naczyniowe i rak płuca są najczęstszą przyczyną zgonów wśród chorych na łagodną i umiarkowaną postać POChP⁽²³⁾. Dopiero w bardziej zaawansowanych stadiach choroby (FEV₁<50% wn) decydującą rolę odgrywają powikłania ze strony układu oddechowego, takie jak: niewydolność oddechowa, zapalenie płuc, zmiany zakrzepowo-zatorowe.

Całą złożoność POChP oddaje zaproponowane w 2007 roku przez Fabbriego i Rabego⁽²⁴⁾ określenie: zespół przewlekłego systemowego zapalenia (*chronic systemic inflammatory syndrome*). Do jego rozpoznania konieczne jest stwierdzenie co najmniej trzech z poniższych czynników: 1) wiek >40 lat; 2) >10 paczolat; 3) POChP; 4) przewlekła niewydolność serca; 5) zespół metaboliczny; 6) podwyższony poziom CRP w surowicy.

Patrząc na POChP jako na jeden ze składników zespołu przewlekłego systemowego zapalenia, jeszcze bardziej dyskusyjny wydaje się zgodny z zaleceniami GOLD podział na stadia w zależności od wartości spirometrycznych (FEV₁% wn).

Z przeprowadzonych badań wynikają pewne sugestie dotyczące terapii chorych na POChP. Współczesne leczenie tych pacjentów koncentruje się na poprawie przepływu powietrza przez drogi oddechowe i redukcji zaostrzeń. Patrząc jednak szerzej na tę chorobę, może należałoby uwzględnić obecność zapalenia nie tylko lokalnego, ale również systemowego. Wychodząc z tego założenia, Rennard i wsp. u chorych na umiarkowaną i ciężką postać POChP zastosowali infliksimab – monoklonalne przeciwciało przeciw TNF- α ⁽²⁵⁾. Podobne pilotowe badanie przeprowadzili Dentener i wsp.⁽²⁶⁾, nie uzyskali oni jednak korzystnego efektu. Z drugiej strony

ostatnio wykazano, że zmniejszenie prężności tlenu w krwi tętniczej koreluje ze wzrostem poziomu TNF- α w surowicy pacjentów z POChP⁽²⁷⁾. Tak więc tlenoterapia, która zwiększa przeżywalność chorych na POChP, ma, być może, również wpływ na obniżenie poziomu zapalenia systemowego. Są to jednak pierwsze próby podejmowane w celu obniżenia ogólnoustrojowych procesów zapalnych i wymagają dalszego, szerszego potwierdzenia w randomizowanych badaniach.

WNIOSKI

- 1) U chorych na POChP w okresie stabilnym choroby występuje zarówno lokalna, jak i systemowa reakcja zapalna.
- 2) Stężenie nadtlenu wodoru w powietrzu wydechowym u chorych na POChP, zarówno w okresie stabilnym, jak i w zaostrzeniu choroby, wykazuje korelację z wartościami spirometrycznymi (FEV₁% wartości należnej).
- 3) Zmiany stężenia nadtlenu wodoru w kondensacie powietrza wydechowego, choć nie są swoiste dla POChP, mogą służyć do monitorowania przebiegu choroby.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAFIA:

1. Lundbäck B., Lindberg A., Lindström M. i wsp.: Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies: Not 15 but 50% of smokers develop COPD? Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir. Med.* 2003; 97: 115-122.
2. Sin D.D., Man S.F.: Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514-1519.
3. Pinto-Plata V.M., Müllerova H., Toso J.F. i wsp.: C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006; 61: 23-28.
4. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A.: Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 672-688.
5. Łuczyńska M., Szkudlarek U., Dzionkowska-Bartkowiak B. i wsp.: Elevated exhalation of hydrogen peroxide in patients with systemic sclerosis. *Eur. J. Clin. Invest.* 2003; 33: 274-279.
6. Nowak D., Kałucka S., Białasiewicz P., Król M.: Exhalation of H₂O₂ and thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) by healthy subjects. *Free Radic. Biol. Med.* 2001; 30: 178-186.
7. Ruch W., Cooper P.H., Baggiolini M.: Assay of H₂O₂ production by macrophages and neutrophils with homovanillic acid and horse-radish peroxidase. *J. Immunol. Methods* 1983; 63: 347-357.
8. Kostikas K., Papatheodorou G., Psathakis K. i wsp.: Oxidative stress in expired breath condensate of patients with COPD. *Chest* 2003; 124: 1373-1380.
9. Gerritsen W.B., Asin J., Zanen P. i wsp.: Markers of inflammation and oxidative stress in exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir. Med.* 2005; 99: 84-90.

10. Dekhuijzen P.N., Aben K.K., Dekker I. i wsp.: Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 813-816.
11. Nowak D., Kasielski M., Antczak A. i wsp.: Increased content of thiobarbituric acid-reactive substances and hydrogen peroxide in the expired breath condensate of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: no significant effect of cigarette smoking. *Respir. Med.* 1999; 93: 389-396.
12. Willemse B.W.M., ten Hacken N.H.T., Rutgers B. i wsp.: Effect of 1-year smoking cessation on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 835-845.
13. Barceló B., Pons J., Ferrer J.M. i wsp.: Phenotypic characterisation of T-lymphocytes in COPD: abnormal CD4+CD25+ regulatory T-lymphocyte response to tobacco smoking. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 555-562.
14. Jiang H., Chess L.: Regulation of immune responses by T cells. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1166-1176.
15. Di Francia M., Barbier D., Mege J.L., Orehek J.: Tumor necrosis factor- α levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 1453-1455.
16. Schols A.M., Slangen J., Volovics L., Wouters E.F.: Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1791-1797.
17. Sulkowska M., Sulkowski S., Terlikowski S., Nowak H.F.: Tumor necrosis factor- α induces emphysema-like pulmonary tissue rebuilding: changes in type II alveolar epithelial cells. *Pol. J. Pathol.* 1997; 48: 179-188.
18. Thyagarajan B., Jacobs D.R., Apostol G.G. i wsp.: Plasma fibrinogen and lung function: the CARDIA Study. *Int. J. Epidemiol.* 2006; 35: 1001-1008.
19. Fogarty A.W., Jones S., Britton J.R. i wsp.: Systemic inflammation and decline in lung function in a general population: a prospective study. *Thorax* 2007; 62: 515-520.
20. Sunyer J., Pistelli R., Plana E. i wsp.: Systemic inflammation, genetic susceptibility and lung function. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 92-97.
21. Danesh J., Whincup P., Walker M. i wsp.: Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321: 199-204.
22. Verma S., Li S.H., Badivala M.V. i wsp.: Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1890-1896.
23. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A. i wsp.: Lung Health Study Research Group: The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 233-239.
24. Fabbri L.M., Rabe K.F.: From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007; 370: 797-799.
25. Rennard S.I., Fogarty C., Kelsen S. i wsp.: The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 926-934.
26. Dentener M.A., Creutzberg E.C., Pennings H.J. i wsp.: Effect of infliximab on local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Respiration* 2008; 76: 275-282.
27. Takabatake N., Nakamura H., Abe S. i wsp.: The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- α system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1179-1184.