

## EVALUAREA PROTEINEI C REACTIVE LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIE OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ ÎN EXACERBARE

## EVALUATION OF C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN EXACERBATION

**Ana Popa**<sup>1,3</sup> – doctorand, **Sergiu Matcovshi**<sup>1,3</sup> – prof. univ., dr. hab. șt. med., **Natalia Caproș**<sup>1,2,3</sup> – conf. univ., dr. hab. șt. med., **Svetlana Șveț**<sup>3</sup> -internist, **Mihail Lupan**<sup>3</sup> -internist

1. Departamentul Medicină Internă: Disciplina de sinteze clinice, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

2. CSF Galaxia

3. IMSP SCM “Sf. Treime”

## Rezumat

Scopul studiului a fost de a evalua nivelul proteinei C reactive la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică în exacerbare. Studiul a fost efectuat pe un lot de 100 de pacienți cu bronhopneumopatie obstructivă cronică GOLD II-IV în exacerbare, care au fost investigați clinic și paraclinic conform ghidului GOLD 2017. Rezultatele investigației au arătat valori crescute ale CRP la toți pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică, predominant la cei cu tipul D și B cu grad sever de boală comparativ cu tipul C. Valoarea crescută a proteinei C reactive la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică poate constitui un factor predictiv pentru o exacerbare severă actuală și fundamenta tratamentul oportun.

**Cuvinte cheie:** bronhopneumopatie cronică obstructivă în exacerbare, proteina C reactivă, marker inflamator.

## Summary

The aim of the study was to evaluate the level of C reactive protein in patients with chronic obstructive pulmonary disease in exacerbation. The study was performed on a group of 100 patients with chronic obstructive pulmonary disease GOLD II-IV in exacerbation, that were clinically and paraclinically investigated according to the GOLD 2017 guideline. The results of the study showed elevated C reactive protein values in all patients with chronic obstructive pulmonary disease, predominantly in those with D and B types compared to type C. Increased C reactive protein value in patients with chronic obstructive pulmonary disease may be a predictive factor for a current severe exacerbation and argue the oportun treatment.

**Key words:** Chronic obstructive bronchopneumopathy, reactive C protein, inflammatory marker.

## Introducere

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este definită o boală caracterizată prin limitarea fluxului de aer, care este de obicei progresivă și asociată cu un răspuns inflamator cronic sporit în căile respiratorii și plămâni la particulele nocive sau gaze [3].

Legătura între inflamație și BPCO este un subiect de interes datorită efectelor multiple patogene asociate. Astfel, în ultimii ani, se evidențiază rolul central al inflamației căilor respiratorii în patogeneza BPOC. [4].

Între markerii inflamatori prezenți în BPCO, proteina C reactivă (PCR) pare a avea rolul principal în procesul inflamator local și sistemic, fiind implicat și în alte manifestări clinice asociate BPCO.

Proteina C reactivă este ușor detectabilă în sânge și este cel mai studiat biomarker inflamator în BPOC. Acest reactant cu fază acută este secretat de către ficat în momentul infectării, inflamației sau leziunilor tisulare [5].

Studiile au arătat că la pacienții cu BPOC stabili, nivelurile PCR sunt direct asociate cu vârsta, greutatea, dispneea și calitatea vieții și invers proporționale cu capacitatea de efort și volumul expirator maxim în 1 secundă (VEMS) [11].

**Obiectivul** lucrării a fost evaluarea rolului proteinei C reactive în bronhopneumopatia obstructivă cronică în exacerbare.

## Material și metode

Studiul clinic a fost efectuat pe un lot de 100 de pacienți cu BPOC GOLD II-IV în exacerbare. Pacienții incluși în studiu au fost cu vârste cuprinse între 44 și 78 de ani, dintre care 22 (22%) au fost de sex feminin și 78 (78%) de sex masculin. Pacienții au fost investigați clinic și paraclinic conform ghidului GOLD 2017. S-a evaluat gradul afectării funcției respiratorii prin spirometrie, s-a verificat existența corelațiilor statistice între tipurile B, C, D ale BPOC și nivelul seric al PCR.

## Rezultate și discuții

Conform datelor spirometrice de diagnostic al BPOC în lotul de studiu au predominat pacienții cu severitate GOLD 3 și GOLD 4 a obstrucției bronșice: GOLD 3 - 35 (35%), GOLD 4 - 30 (30%) comparativ cu cei cu GOLD 2 - 24 (24%) și GOLD 1 - 9 (9%) bolnavi (ambele comparații  $p < 0,01$ , respectiv). Analizând datele anamnestice, clinice și paraclinice s-a stabilit prezența următorilor factori de risc în lotul studiat: fumatul (42%),

cardiopatia ischemică cronică (45%), hipertensiunea arterială (59%), diabetul zaharat tip II (58%) și obezitatea (45%). Diabetul zaharat de tip II a fost de asemenea frecvent întâlnit în lotul de pacienți studiați de noi - la 58 (58%). Hipertensiunea arterială a fost diagnosticată la 59 (59%) pacienți, din ei predominau cei cu stadiul II (57,69% versus 42,31%,  $p < 0,01$ ) comparativ cu stadiul III de boală.

Valorile PCR au fost crescute la toți pacienții cu BPOC, dar la cei cu tipul D și B au fost semnificativ mai mari comparativ cu tipul C ( $17 \pm 10,65$  mg/l respectiv de  $18 \pm 11,46$  mg/l, respectiv,  $p < 0,05$ ). La pacienții cu BPCO moderat, valorile serice ale PCR au fost mai mici decât la cei cu grad sever de boală ( $24 \pm 4,69$  mg/l vs.  $6 \pm 2,12$  mg/l, respectiv,  $p < 0,05$ ). Nivelul PCR a fost asociat direct cu vârsta ( $r = 0,5$ ;  $p < 0,01$ ) și a fost invers proporțional cu nivelurile scăzute ale hemoglobinei ( $r = 0,5$ ;  $p < 0,01$ ). De asemenea, s-a constatat o corelație semnificativă între valorile PCR și predictorii ai severității BPOC, inclusiv indicii funcției pulmonare și numărul exacerbărilor.

De menționat este faptul că aceste constatări au fost estimate anterior și în studiul cercetătoarei macedonene Simonovska L. (2015), unde valorile medii crescute ale PCR s-au corelat statistic semnificativ cu nivelul de obstrucție bronșică și cu numărul de comorbidități la pacienții cu BPOC [10].

Într-un alt studiu publicat de cercetătorul din Turcia, Aksu F. (2013) s-a demonstrat că la pacienții cu BPOC nivelurile crescute de PCR sunt asociate cu funcția pulmonară și calitatea vieții scăzute, acest marker fiind un predictor semnificativ al mortalității de orice cauză [1].

Rezultatele unui alt studiu efectuat de Rennard S. și colaboratorii săi în 2007, au raportat relația dintre VEMS și nivelurile diferitor markeri inflamatori sistemici, inclusiv PCR. Această analiză a indicat că funcția pulmonară redusă a fost corelată în mod semnificativ cu nivelurile ridicate de markeri inflamatori sistemici [9].

Studiile mari au arătat că PCR crescută a fost asociată cu o mortalitate crescută în BPOC în exacerbare. Privitor la valoarea de prognostic a PCR la pacienții cu BPOC în exacerbare, în 2017 cercetătorul italian Leuzzi G., analizând 2 biblioteci medicale mari PubMed și Cochrane a selectat un total de 15 studii clinice, observaționale și meta-analize, care au evaluat valoarea prognostică a PCR în exacerbarea BPOC [6]. Estimările globale ale acestei meta-analize au evidențiat o asociere consecventă și semnificativă între valorile ridicate ale PCR inițiale și mortalitatea la pacienții cu BPOC. S-a constatat, că există o legătură între nivelul ridicat de PCR și sporirea

mortalității cardiovasculare în exacerbările BPOC, deși datele disponibile în prezent nu sunt concludente. În acest context clinic, s-a sugerat că nivelurile ridicate de PCR sunt legate de apariția evenimentelor cardiovasculare, mai probabil decât de mortalitatea cauzată de BPOC în sine [2]. Cu toate acestea, alți autori au raportat că creșterea PCR este secundară concentrației serice a altor citokine proinflamatorii (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 sau fibrinogen) [7].

Aceleași date au fost constatate și în lucrarea cercetătorului Nillawar A. și colaboratorii săi (2013), care a inclus un număr de 45 de pacienți cu BPOC, constatând o creștere semnificativ statistică a valorilor medii ale PCR în corelație cu nivelul obstrucției bronhice (VEMS a fost de 45,27% +/- 15%,  $p < 0,05$ ) [8].

Într-un studiu olandez a cercetătorului Thomsen M., publicat în 2013, în care au fost incluși 6574 de pacienți, diagnosticați cu BPOC confirmat prin spirometrie, s-a studiat nivelul mai

multor markei inflamatori (fibrinogenul și leucocitele) și al PCR. Principala constatare a acestui studiu a fost că nivelurile crescute simultan ale PCR, fibrinogenului și leucocitelor la persoanele cu BPOC au fost asociate cu un risc crescut de exacerbări frecvente. Persoanele care au prezentat niveluri crescute simultan ale celor trei biomarkeri inflamatori, riscul de a avea exacerbări frecvente a fost de aproximativ 4 ori mai mare în primul an de urmărire și de 3 ori mai mare pe parcursul perioadei maxime de urmărire, în comparație cu persoanele care nu aveau niciun biomarker crescut [12].

**Concluzii.** Valorile PCR au fost crescute la toți pacienții cu BPOC, dar la cei cu tipul D și B au fost semnificativ mai mari comparativ cu tipul C și poate constitui un factor predictiv pentru o exacerbare severă actuală a BPOC. La pacienții cu BPCO moderat, valorile serice ale PCR au fost mai mici decât la cei cu un grad sever de boală.

---

### Bibliografie

1. Aksu F, Çapan N, Aksu K et al. C-reactive protein levels are raised in stable Chronic obstructive pulmonary disease patients independent of smoking behavior and biomass exposure. *Journal of Thoracic Disease*. 2013 Aug; 5(4): 414–421. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.06.27.
  2. Donaldson G. Reactive C Protein: Predict Mortality? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007; 175: 209 - 210.
  3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). 2017. Disponibil la [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org) [accesat la 01.03.18].
  4. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic Inflammation in Patients With COPD and Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2006;130(2):326-333.
  5. Kelly E, Owen CA, Pinto-Plata V, Celli BR. The Role of Systemic Inflammatory Biomarkers to Predict Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2013;7(1):57-64.
  6. Leuzzi G, Galeone C, Taverna F et al. C-reactive protein level predicts mortality in COPD: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Review*. 2017 Jan; 26(143)]. DOI: 10.1183/16000617.0070-2016.
  7. Mehrotra N, Freire AX, Bauer DC et al. Predictors of mortality in elderly subjects with obstructive airway disease: PILE score. *Ann Epidemiol*. 2010; 20: 223 - 232.
  8. Nillawar AN, Joshi KR, Patil SB et al. Evaluation of HS -CRP and Lipid Profile in COPD. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013;7(5):801–803.
  9. Rennard S. Inflammation in COPD: a link to systemic comorbidities. *European Respiratory Review*. 2007;16(105):91–97.
  10. Simonovska L, Ahmeti I, Mitreski V. Statement of the American Thoracic Society: Six minute walking test instructions. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;166 111-117.
  11. Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL et al. Inflammatory Biomarkers and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The JAMA Network*. 2013, June;309(22):2353-2361. doi:10.1001/jama.2013.5732.
-