

## بررسی ارتباط بین پروتئین واکنشی فاز حاد سرم و افزایش فشار شریان ریوی در بیماریهای انسدادی مزمن ریه

« مرکز تحقیقات بیماریهای ریوی و سل دانشگاه علوم پزشکی مشهد »

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۱/۳ - تاریخ پذیرش: ۸۸/۱/۲۷

### خلاصه

#### مقدمه

در جریان بیماریهای انسدادی مزمن ریه تولید عوامل التهابی از جمله پروتئین واکنشی فاز حاد افزایش می یابد که در ایجاد افزایش فشار خون ریوی نقش دارد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین پروتئین واکنشی فاز حاد کمی سرم با تغییرات فشار شریان ریوی در بیماریهای انسدادی مزمن ریه است.

#### روش کار

این مطالعه آینده نگر به مدت یکسال (۱۳۸۶-۱۳۸۷) بر ۵۵ بیمار سرپایی و بستری در بخش ریه بیمارستان امام رضا (ع) مشهد انجام گرفته است. ابتدا بیماریهای انسدادی مزمن ریه در بیماران ثابت شد. بیماران با عفونت فعال، بدخیمی، بیماریهای بافت همبند، بیماریهای قلبی از مطالعه خارج شدند. میزان فشار متوسط شریان ریوی توسط اکوکاردیوگرافی تعیین و همزمان سطح پروتئین واکنشی فاز حاد کمی سرم نیز اندازه گیری و با میزان فشار شریان ریوی مقایسه شد. جهت تحلیل روابط بین متغیرها از نرم افزار SPSS و آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی استفاده شد.

#### نتایج

در این مطالعه ۴۰ نفر مرد و ۱۵ نفر زن که مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی کل بیماران ۶۳/۶۷ سال با انحراف معیار ۹/۹۴ سال بود. بر اساس معیارهای طلایی، ۲۸ نفر از مردان بیماری شدید یا خیلی شدید داشتند و در گروه زنان ۷ نفر مبتلا به بیماری خیلی شدید بودند. در گروه مردان ۳۳ نفر فشار متوسط ریوی خفیف و در گروه زنان ۱۳ نفر در گروه خفیف جای داشتند. میانگین سطح میزان جریان هوای بازدمی در ثانیه اول در کل افراد ۳۸/۲ با انحراف معیار ۱۷/۳۹ بوده است. بر اساس تست پیرسون بین مقدار پروتئین واکنشی فاز حاد و میزان جریان هوای بازدمی در ثانیه اول رابطه خطی معکوس وجود دارد و بین مقدار پروتئین واکنشی فاز حاد و فشار متوسط شریان ریوی رابطه خطی مستقیم قوی وجود دارد.

#### نتیجه گیری

افزایش فشار خون شریان ریوی در بیماریهای انسدادی مزمن ریه به علت عوامل التهابی از جمله پروتئین واکنشی فاز حاد، ایجاد می شود. تعیین شدت فشار خون ریوی توسط آزمایش کم هزینه ای مانند پروتئین واکنشی فاز حاد کمی، آسان، در دسترس و سودمند خواهد بود.

**کلمات کلیدی:** بیماری انسداد مزمن ریه، پروتئین واکنشی فاز حاد کمی سرم، افزایش فشار شریان ریوی

۱ فریبا رضائی طلب\*  
۲ مصطفی داستانی  
۳ طاهره راشد  
۴ معصومه سالاری

۱ - استادیار گروه داخلی، بیمارستان امام رضا (ع)، مشهد، ایران  
۲ - استادیار گروه قلب و عروق، بیمارستان امام رضا (ع)، مشهد، ایران  
۳ - استاد گروه آسیب شناسی، بیمارستان امام رضا (ع)، مشهد، ایران  
۴ - رزیدنت داخلی، بیمارستان امام رضا (ع)، مشهد، ایران

\*مشهد، بیمارستان امام رضا (ع)، گروه داخلی  
تلفن: ۰۵۱۱-۸۰۲۲۳۷۰-۹۸  
فاکس: ۰۵۱۱-۸۰۲۲۳۷۰-۹۸  
email: rezaitalabf@mums.ac.ir

## مقدمه

بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD)<sup>۱</sup> یک سندرم با محدودیت جریان هوایی پیشرونده و غیر قابل بازگشت است که به علت التهاب مزمن راههای هوایی و پارانشیم ریه ایجاد می شود. اختلال اولیه در بیماری انسدادی مزمن ریه یک کاهش پیشرونده در حجم بازدمی فشاری (FEV<sub>1</sub>)<sup>۲</sup> است (۱). این بیماری سومین علت مرگ را در جهان تا سال ۲۰۲۰ تشکیل خواهد داد. اگرچه بیماری انسدادی مزمن ریه به طور اولیه ریه ها را درگیر می کند، اما التهاب مزمن سبب تظاهرات سیستمیک خارج ریوی خواهد شد (۲). عوامل مختلف التهابی در جریان بیماری انسدادی مزمن ریه مسئول التهاب سیستمیک هستند که یکی از این عوامل پروتئین واکنشی فاز حاد (CRP)<sup>۳</sup> می باشد که از پروتئینهای فاز حاد است که در جریان التهاب آزاد می شود و مسئول تظاهرات خارج ریوی از جمله افزایش فشار خون ریوی و بدنبال آن نارسایی قلب راست بیماران می باشد که سیر بیماری را وخیم می کند و با افزایش مرگ و میر و شیوع در این بیماران همراه است (۳).

هدف از این مطالعه تحقیقاتی این است که CRP سرم با روش اندازه گیری کمی تعیین شود و با فشار متوسط شریان ریوی ایجاد شده به دنبال التهاب سیستمیک مقایسه شود و وجود رابطه بین سطح CRP کمی سرمی با افزایش فشار شریان تعیین شود. نکته دیگر کشف رابطه CRP کمی سرم با پیشرفت عوارض قلبی بیماران COPD از جمله افزایش فشار خون ریوی است.

## روش کار

این مطالعه تحقیقاتی آینده نگر به مدت یکسال از مهرماه سال ۸۶ لغایت مهرماه سال ۸۷ در بیماران سرپایی مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان امام رضا (ع) و بستری شده در بخش ریه انجام گرفته است. ۵۵ بیمار مبتلا به COPD بررسی شده اند. در ابتدا توسط رزیدنت مجری طرح و پزشک فوق تخصص ریه از بیماران ریوی که علائم سرفه مزمن، دفع خلط و تنگی نفس

داشتند شرح حال گرفته شد و مورد معاینه بالینی قرار گرفتند. بر اساس شرح حال، معاینه فیزیکی و اقدامات پاراکلینیک نظیر عکس قفسه سینه و اسپرومتری، بیماری انسدادی مزمن ریه در آنها ثابت شد. در این مطالعه بیماران مبتلا به عفونت فعال، بدخیمی، بیماری های بافت همبند، بیماری شناخته شده قلبی و مواردی که باعث افزایش سطح CRP می شوند، از مطالعه خارج گردیدند. سپس جهت تعیین میزان فشار متوسط شریان ریوی تحت اکوکاردیوگرافی با دستگاه اکوکاردیوگرافی Vivid 3 و نوع پروپ 3 S قرار گرفتند. فشار متوسط شریان ریوی بر اساس TR<sup>۴</sup> که نمایانگر فشار سیستولیک شریان ریوی و PI<sup>۵</sup> که نمایانگر فشار دیاستولیک شریان ریوی می باشد تعیین شده است. فشار شریان ریوی به کمک گرادیان TR به علاوه فشار RA<sup>۶</sup> تعیین گردید. فشار دهلیز راست به کمک اندازه گیری قطر IVC<sup>۷</sup> و تغییرات تنفسی مربوط به آن محاسبه شد و با افزودن گرادیان TR به فشار RA به دست آمده از طریق فوق فشار شریان ریوی به دست آمد. مجموع فشار سیستولیک و دو برابر فشار دیاستولیک تقسیم بر ۳ به عنوان فشار متوسط شریان ریوی در نظر گرفته شد.

در هر بیمار به طور متوسط سه سیکل مورد ارزیابی قرار گرفته است ریتم تمام بیماران سینوس بوده است. در این مطالعه تمام بیماران با اختلال عملکرد بطن راست و بطن چپ و به عبارتی نارسایی احتقانی قلب از مطالعه خارج شدند. تمام بیمارانی که از نظر اکوکاردیوگرافی Poor Echo window بودند، از مطالعه خارج شدند. همزمان سطح CRP کمی سرم (mg/l) اندازه گیری شد که با استفاده از دستگاه اتوآنالیزر می باشد. کیت دستگاه ساخت شرکت پارس آزمون است دو نمونه محلول معرف دارد که به نمونه مورد آزمایش اضافه شده و در طول موج ۵۰۰ نانومتر فوتومتری می شود. در این آزمایش بعد از افزودن معرف ها، ۳۰ ثانیه و سپس ۹۰ ثانیه بعد جذب نوری قرائت می شود و در جدول لگاریتمی مربوطه میزان CRP اندازه گیری می شود. جهت تحلیل روابط بین متغیرها از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. در این پژوهش نرم افزار SPSS برای تجزیه و تحلیل داده ها به کار رفت.

<sup>4</sup> Tricuspid regurgitant

<sup>5</sup> Pulmonary insufficiency

<sup>6</sup> Right atrium

<sup>7</sup> Inferior venacava

<sup>1</sup> Chronic obstructive pulmonary disease

<sup>2</sup> Forced expiratory volume

<sup>3</sup> C- reactive protein

**نتایج**

در این مطالعه ۵۵ بیمار مبتلا به COPD مورد بررسی قرار گرفتند که ۴۰ بیمار مرد و ۱۵ بیمار زن بودند. میانگین سنی کل افراد بررسی شده ۶۳/۶۷ سال با انحراف معیار ۹/۹۴ سال بوده است. میانگین سنی در گروه مردان ۶۵/۸۵ سال، با انحراف معیار ۸/۴۶ سال و در گروه زنان ۵۷/۸۶ سال با انحراف معیار ۱۱/۵۰ سال بود. محدوده سنی مردان ۵۰ تا ۸۵ سال بود و محدوده سنی زنان بین ۴۴-۷۸ سال بود. در این پژوهش ۴۰ نفر مرد معادل ۷۲/۷۲ درصد افراد را تشکیل دادند و ۱۵ نفر معادل ۲۷/۲۷ درصد را زنان تشکیل دادند. بر اساس معیارهای Gold<sup>۱</sup> در مورد تقسیم بندی شدت COPD در افراد بررسی شده در این مطالعه با توجه به جنسیت آنها در گروه مردان ۲۸ نفر از بیماری شدید یا خیلی شدید رنج می بردند ولی در گروه زنان ۷ نفر از مجموع ۱۵ نفر بیماری خیلی شدید داشتند (جدول ۱). بر اساس تعریف، فشار متوسط شریان ریوی در بیماران

اندازه گیری شد و در بررسی اکوکاردیوگرافی در گروه مردان ۳۳ نفر فشار متوسط خفیف شریان ریوی داشتند و در گروه زنان ۱۳ نفر از مجموع ۱۵ نفر در گروه خفیف جای داشتند (جدول ۲). میانگین سطح hsCRP سرم در کل افراد ۱۵/۳ mg/l با انحراف معیار ۱۰ بوده است (نمودار ۱). بر اساس یافته های این پژوهش با استفاده از تست همبستگی پیرسون بین مقدار hsCRP سرم و %FEV<sub>1</sub> رابطه خطی معکوس وجود دارد و ضریب همبستگی آن ۰/۳۴۱- می باشد. به عبارت دیگر در افرادی که سطح پلاسمایی CRP کمی آنها بالا می رود مقدار %FEV<sub>1</sub> کمتر می شود (نمودار ۲).

همچنین با استفاده از تست همبستگی پیرسون مشخص شد بین مقدار کمی hsCRP و فشار متوسط شریان ریوی رابطه خطی مستقیم قوی وجود دارد و ضریب همبستگی آن ۰/۹۹۳ می باشد، به عبارت دیگر در افرادی که سطح کمی CRP سرم بالا می رود، مقدار فشار متوسط شریان ریوی زیاد می شود.

**جدول ۱- توزیع فراوانی شدت بیماری انسدادی مزمن ریه**

کل		زنان		مردان		گروه بیماران
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	شدت بیماری انسدادی مزمن ریه
۱/۸	۱	۰	۰	۲/۵	۱	خفیف
۲۵/۵	۱۴	۲۰/۰	۳	۲۷/۵	۱۱	متوسط
۳۴/۵	۱۹	۳۳/۳	۵	۳۵/۰	۱۴	شدید
۳۸/۲	۲۱	۴۶/۷	۷	۳۵/۰	۱۴	خیلی شدید
۱۰۰	۵۵	۱۰۰	۱۵	۱۰۰	۴۰	کل

**جدول ۲- توزیع فراوانی فشار متوسط شریان ریوی**

کل		زنان		مردان		گروه بیماران
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	فشار متوسط
۸۳/۶	۴۶	۸۶/۷	۱۳	۸۲/۵	۳۳	خفیف
۱۴/۵	۸	۱۳/۳	۲	۱۵/۰	۶	متوسط
۱/۸	۱	۰	۰	۲/۵	۱	شدید
۱۰۰	۵۵	۱۰۰	۱۵	۱۰۰	۴۰	کل

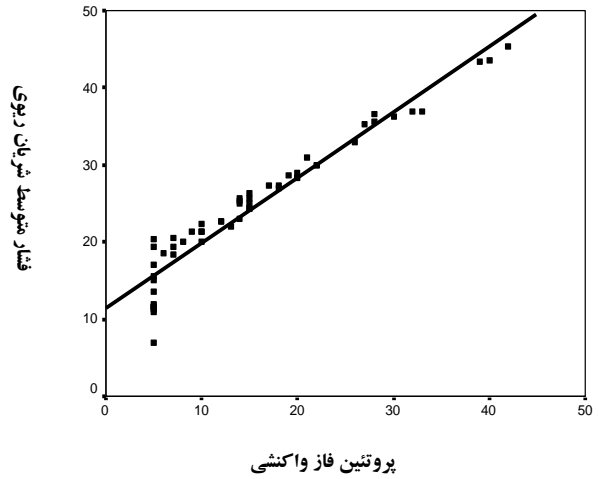
<sup>1</sup>Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease

می باشد. افزایش فشار خون ریوی در سیر COPD به علت تنگی عروق ریوی، هیپوکسی آلوئولی، اسیدمی، هیپرکاری، از بین رفتن عروق کوچک در بستر عروقی و آمفیزم ریوی ایجاد می شود. هیپوکسی مهمترین علت است (۴، ۵). به دنبال بیماری عروق ریوی، اختلال عملکرد بطن راست و کورپولمونل روند بیماری اولیه را دچار اختلال می کند و میزان بقای بیماران را کاهش می دهد. روشهای مختلف برای بررسی عروق ریوی وجود دارد ولی کاتتریزاسیون قلب راست روش استاندارد است (۶). داپلر اکوکاردیوگرافی یک متد ساده و قابل اعتماد برای مشخص کردن فشار شریان ریوی است (۷). در مطالعات فشار متوسط شریان ریوی بالاتر از ۲۵ میلی متر جیوه به عنوان افزایش فشار شریان ریوی تعریف شده است (۴). فشار متوسط شریان ریوی بین ۳۵-۴۵ میلیمتر جیوه در حد متوسط و بالاتر از ۴۵ میلیمتر جیوه در حد شدید توصیف شده است (۴).

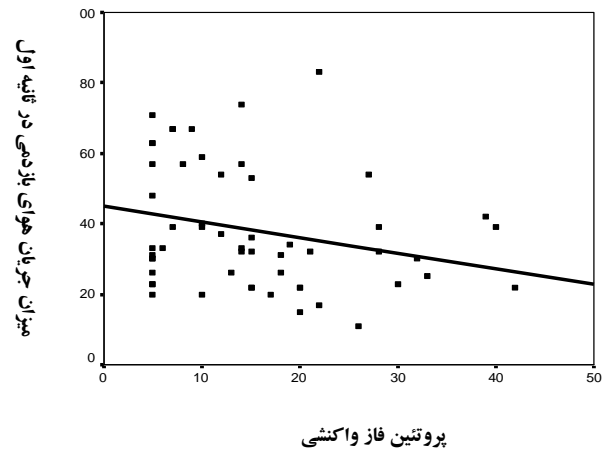
در مطالعه هالوانی<sup>۱</sup> و همکاران مشخص شد که علت اصلی مرگ در فرم های خفیف و متوسط COPD عوارض قلبی عروقی است که در جریان افزایش CRP به علت التهاب سیستمیک ایجاد می شود. در این مطالعه نشان داده شد که سطح CRP در بیماران COPD بدون بیماری های ایسکمیک قلبی به طور قابل توجهی بالاتر از افراد سالم بود. همچنین این مطالعه نشان داد که سطح CRP مطابقت با رزی با شدت بیماری نداشت و به این نتیجه رسیدند که در آینده پیشرفت COPD را می توان با اندازه گیری مارکرهای التهابی پیش بینی کرد (۲).

در مطالعه گارد<sup>۲</sup> و همکاران دریافتند اندازه گیری مارکرهای التهابی سیستمیک به خصوص CRP یک مارکر مفید در ارزیابی شدت COPD در مراقبت های اولیه است (۸).

در مطالعه لی<sup>۳</sup> و همکاران مشخص شد که استفاده از داروی پراواستاتین<sup>۴</sup> به عنوان یک داروی ضد التهاب در بیمارانی که منجر به کاهش بارزی در سطح hsCRP شد، باعث بهبودی در فعالیت های بیمار شد. همچنین مشخص شد ارتباط قابل توجهی بین کاهش سطح hsCRP و افزایش زمان ورزش دیده می شود



نمودار ۱- میزان همبستگی پروتئین واکنشی فاز حاد و فشار متوسط شریان ریوی



نمودار ۲- میزان همبستگی پروتئین واکنشی فاز حاد و میزان جریان هوای بازدمی در ثانیه اول

## بحث

بیماری انسدادی مزمن ریه یکی از علل شیوع و مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته است. این بیماری تا سال ۲۰۲۰ سومین علت مرگ در جهان خواهد بود (۲). COPD ریه ها را درگیر می کند عوارض خارج ریوی زیادی ایجاد می کند که از جمله آن افزایش فشار شریان ریوی می باشد. یکی از علائم التهابی که در بیماران COPD افزایش پیدا می کند، CRP است که بر عملکرد ریوی تاثیر می گذارد و یک عامل پیش بینی کننده سیر بیماری است، همچنین از جمله عوامل ایجاد کننده عوارض خارج ریوی این بیماران مانند افزایش فشار خون ریوی

<sup>1</sup> Halvani

<sup>2</sup> Garrod

<sup>3</sup> Lee

<sup>4</sup> Pravastatin

افزایش شدت بیماری بر اساس معیارهای طلایی افزایش پیدا می‌کرد ولی این رابطه از جهت آماری قابل توجه نبود. با توجه به اینکه افزایش فشار خون ریوی در جریان سیر بیماری COPD، روند بیماری را تشدید می‌بخشد و میزان مرگ و میر بیماران را افزایش می‌دهد تشخیص به موقع تشدید سیر بیماری و ایجاد عوارض آن آمار مرگ و میر را به میزان قابل توجهی کاهش خواهد داد و از آنجا که تعیین CRP کمی سرم روشی ساده و مقرون به صرفه می‌باشد استفاده از آن در پیگیری بیماران COPD نقش بزرگی در تشخیص زودرس عوارض و انجام اقداماتی نظیر اکوکاردیوگرافی و درمان به موقع دارد و با توجه به مطالعات قبلی که همین تعداد بیمار بررسی شده بودند، این مطالعه می‌تواند قابل تعمیم و توجه باشد (۱۱، ۱۳).

### نتیجه گیری

با توجه به شیوع و اهمیت COPD، شناسایی عوارض قلبی و عروقی این بیماری از جمله افزایش فشار شریان ریوی مهم است. اندازه گیری CRP کمی سرم با توجه به آسان و در دسترس بودن و هزینه پایین آن در روند سیر بیماری می‌تواند پیشرفت بیماری به سمت افزایش فشار خون ریوی را پیش بینی کند و راهی جهت پیگیری بیشتر بیمار و درمان به موقع باز خواهد کرد.

### تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد به واسطه حمایت علمی و مالی از طرح پژوهشی تحقیقاتی مزبور با کد ۲۸۶۳۲۳ و از آقای دکتر محمدتقی شاکری استادیار محترم گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی مشهد تشکر و سپاسگزاری می‌گردد.

در این مقاله سطح CRP به عنوان یک راهنمای مهم در اثر بخشی درمان COPD مطرح شده بود (۹).

در مطالعه دی تورس<sup>۱</sup> و همکاران سطح CRP در بیماران COPD نسبت به گروه کنترل مقایسه شده و سطح آن در بیماران COPD بالاتر بود که در پیش آگهی بیماران COPD اهمیت زیادی داشت (۱۰).

در مطالعه ای که به وسیله سین و جوپا<sup>۲</sup> و همکاران انجام گرفت نشان داده شد که التهاب سیستمیک نقش بزرگی در افزایش فشار خون ریوی در بیماران COPD بازی می‌کند. آنها دریافتند که بیماران با افزایش فشار خون ریوی قابل توجه سطح بالاتری از CRP داشتند و یک ارتباط خطی قابل توجه بین سطح CRP کمی سرم و فشار خون سیستمیک ریوی در این بیماران وجود داشت (۳، ۱۱).

در مطالعه باربرا<sup>۳</sup> و همکاران مشخص شد که بر اساس شدت بیماری در معیارهای طلایی، سطح متوسط CRP در شکل های شدید افزایش می‌یابد اما ارتباط این دو از جهت آماری قابل توجه نبود (۱۲).

در مطالعه تابوت<sup>۴</sup> و همکاران مشخص شد که فشار خون ریوی شدید (بیشتر از ۴۵ میلی متر جیوه) در بیماران انسدادی ریوی مزمن نامعمول است و اکثر بیماران COPD فشار خون ریوی خفیف (کمتر از ۳۵ میلی متر جیوه) داشتند (۱۳).

در مطالعه تحقیقاتی پژوهشی حاضر که بر ۵۵ بیمار انجام شد، مشخص شد که با افزایش فشار متوسط شریان ریوی سطح CRP کمی سرم رو به افزایش است که نشان دهنده نقش CRP و التهاب سیستمیک در ایجاد عارضه افزایش فشار خون ریوی در بیماران COPD است و می‌تواند مطرح کننده نقش CRP در پاتوژنز این عارضه باشد. از طرفی میزان CRP همزمان با

<sup>1</sup> De Torres

<sup>2</sup> Sin, Joppa

<sup>3</sup> Barbera

<sup>4</sup> Tabout

**References:**

- 1- Rand Sutherland E, Cherniack M. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 26: 2689 – 2697.
- 2-Halvani A, Nadooshan H. Serum C – reactive protein level in COPD patients and normal population. *Tanaffos* 2007; 6:51-55.
- 3-Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary Hypertension. *Chest* 2006; 130:326-333.
- 4- Rich S, Maclaughlin V. V. Pulmonary hypertension. In: Zipes D. P, Libby P, Bonow R. O , *et al.* *Heart disease*. 7<sup>th</sup> ed . Elsevier Saunders; 2005.p.1807-1816.
- 5- Rich S. Pulmonary hypertension. In: Fauci A S, Kasper D, Longo D. L , *et al.* *Principles of Internal Medicine*. 17 th ed. McGrawHill: 2008 .p.1576-1581.
- 6-Falk A, Kadiev S, Criner G, Scharf SM, Minai OA, Diaz P. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5:543-548.
- 7-Bossone E, Dibobodini B, Mazza A, Allegra L. Pulmonary arterial hypertension. The key role of echocardiography. *Chest* 2005; 127: 1836 - 1843
- 8-Garrod R, Barley E, Barley E, Fredericks S, Hagan G.The relationship between inflammatory markers and disability in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Prim care respire J* 2007; 16: 236 – 40.
- 9-Lee TM, Lin MS, Chang NC. Usefulness of C – reactive protein and interleukin – 6 as predictors of outcomes in patient with chronic obstructive pulmonary disease receiving pravastatin. *Am J Cardiol* 2008; 101:530 – 5. Epub 2007 Dec 26.
- 10- De torres T, Cordoba – Lanus – E, López-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A Aguirre-Jaime A, *et al.* C–reactive protein levels and clinically important predictive out comes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006; 27:902 – 907.
- 11- Sin Doud, Paulman F. Is systemic Inflammation responsible for pulmonary hypertension in COPD? *Chest* 2006; 130: 310-312.
- 12- Barbera JA, Peinado I, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21:892-905.
- 13- Weitzenblum D, Chaouat A. Severe pulmonary hypertension in COPD. *Chest* 2005; 127: 1480-1482.