

Πρωτεΐνες οξείας φάσης και φλεγμονή

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ
Πνευμονολόγος

Οι πρωτεΐνες οξείας φάσης συμμετέχουν στην ανοσοολογική απάντηση του οργανισμού και αποτελούν μέρος της φυσικής ή μη ειδικής ανοσίας ως απάντηση στη φλεγμονή, στην ιστική καταστροφή, σε κακοήθειες, σε τραυματισμούς, χειρουργικές επεμβάσεις, εγκαύματα ή ανοσοολογικά νοσήματα. Μικρές αλλαγές στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των πρωτεϊνών οξείας φάσης συμβαίνουν έπειτα από σωματική άσκηση, στη γέννηση, στη θερμοπληξία και σε σοβαρές ψυχιατρικές ασθένειες. Παρά το γεγονός ότι οι συγκεντρώσεις πολλαπλών συστατικών της οξείας φάσης της φλεγμονής, συνήθως αυξάνονται μαζί, δεν αυξάνονται ομοιόμορφα σε όλους τους ασθενείς με την ίδια νόσο. Αυτές οι διακυμάνσεις μας δίνουν την ένδειξη ότι οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των συστατικών της οξείας φάσης της φλεγμονής ρυθμίζονται ατομικά.

Παρά το όνομά τους, οι πρωτεΐνες οξείας φάσης συνοδεύουν τόσο την οξεία φάση της φλεγμονής όσο και τις χρόνιες φλεγμονές. Οι πρωτεΐνες οξείας φάσης ορίζονται ως οι πρωτεΐνες των οποίων οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυξάνονται ή μειώνονται τουλάχιστον κατά 25% κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους διεργασίας. Οι πρωτεΐνες αυτές ονομάζονται θετικές ή αρνητικές ΠΟΦ αντίστοιχα. Οι διαφορές στα επίπεδα των ΠΟΦ αντανακλούν την παραγωγή τους από τα ηπατοκύτταρα.

Οι ΠΟΦ έχουν ένα ευρύ πεδίο δράσεων και συνεισφέρουν στην άμυνα του οργανισμού. Μπορούν να εξουδετερώσουν φλεγμονώδεις παράγοντες, να βοηθήσουν να μειωθεί το εύρος της ζημιάς στους ιστούς, όπως και να συμμετάσχουν στην επιδιόρθωση των ιστών (πίνακες 1, 2).

Κυτταροκίνες

Τα επίπεδα των ΠΟΦ εξαρτώνται από τις κυτταροκίνες (πολυπεπίδια που παράγονται κυρίως από τα μακροφάγα, μονοκύτταρα στις φλεγμονώδεις εστίες) με κύριους εκπροσώπους αυτής της κατηγορίας την ιντερλευκίνη 6, την IL-1β, τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων άλφα (TNF-α), την ιντερφερόνη γ, τον TGF-β (transforming growth factor β) και πιθανόν την IL-8. Τα πολυπεπίδια αυτά προάγουν την παραγωγή ΠΟΦ με την ιντερλευκίνη-6 να είναι ο κύριος επαγωγέας των περισσότερων ΠΟΦ. Η κατηγορία αυτή πρωτεϊνών επίσης μειώνει τη σύνθεση αλβουμίνης από το ήπαρ.

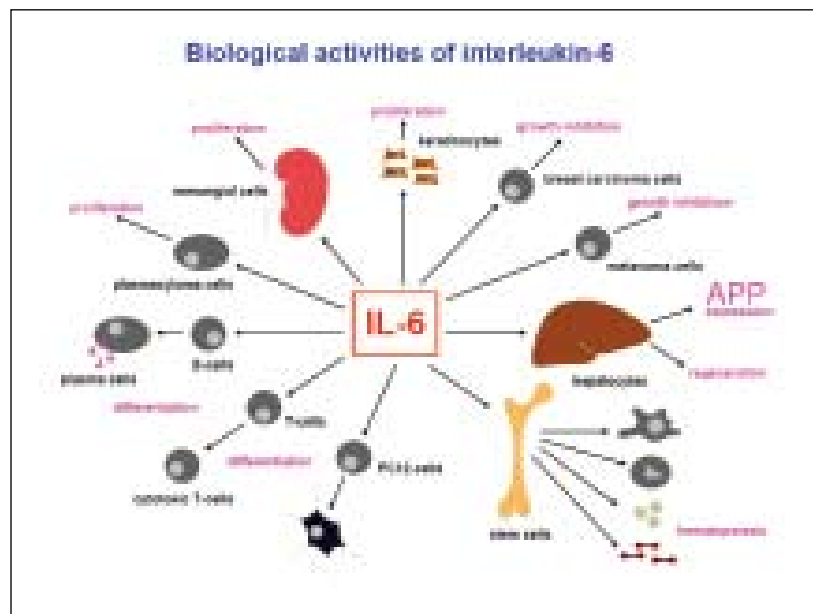
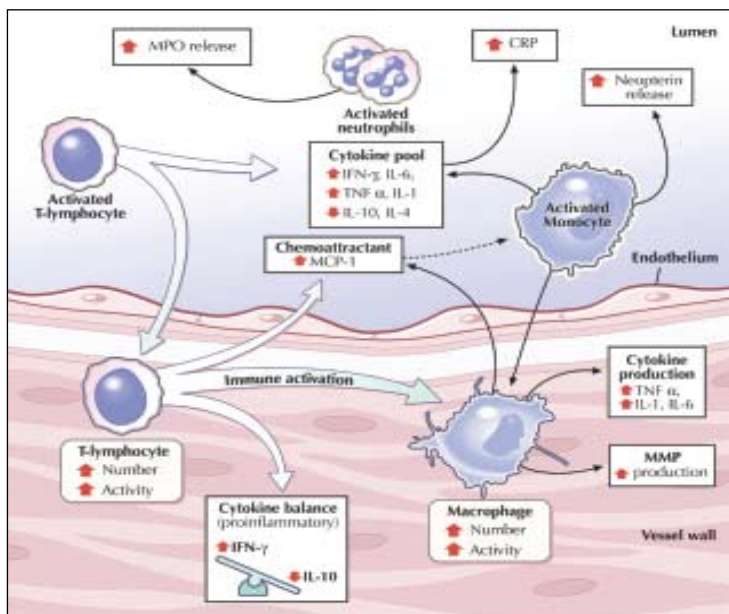
Φαίνεται ότι υπάρχει στενή σχέση μεταξύ κυτταροκινών και ΠΟΦ, αφού έχειδειχθεί σε μελέτες ότι η απουσία συγκεκριμένων κυτταροκινών έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή ΠΟΦ.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ

Θετικές Πρωτεΐνες οξείας φάσης*	
Συμπλήρωμα	C2, C3, C4, C5, C9, παράγοντας Β, C1 αναστολέας, C4b-BP, mannose-BP, Β-2-γλυκοπρωτεΐνη-1
Πρωτεΐνες πήξης	Ινωδογόνο, πλάσμινογόνο, ουροκινάση, πρωτεΐνη S, βιτρονεκτίνη, PAI-1, α-2-αντιπλάσμινη, αντιθρομβίνη 3
Αντιπρωτεάσες	α-1-αντιθρυψίνη, α-1-αντιχυμοθρυψίνη, αναστολέας της παγκρεατικής έκλυσης θρυψίνης, αναστολέας της inter-α-θρυψίνη α-2 μακροσφαιρίνη
Πρωτεΐνες Σύνδεσης	Σερουλοπλάσμινη, απογλομίνη, αιμοπεξίνη, LPS-BP, μαννοζη-BP
Πρωτεΐνες που παίρνουν μέρος στην φλεγμονώδη διαδικασία	Φωσφολιπάση A2, IL-1RA, GM-CSF
Άλλες	Αμυλοειδές Α, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, α-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη, φιβρονεκτίνη, φερριτίνη, αγγειοτενσίνη, επισιδίνη
Αρνητικές Πρωτεΐνες οξείας φάσης **	
Αλβουμίνη, τρανσφερίνη, α 2-HS-γλυκοπρωτεΐνη, α-εμβρυική πρωτεΐνη, θυροξίνη-BP, IGF-1, παράγοντας XII, πρωτεΐνη σύνδεσης ρετινόλης, transthyretin, transcortin	
* Αυξάνονται στη φλεγμονή ** Μειώνονται στη φλεγμονή	

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΟΥ ΣΥΜΒΑΙΝΟΥΝ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΦΑΣΗ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ.

Νευροενδοκρινικές διαταραχές
Πυρετός, υπνηλία και ανορεξία
Αυξημένη παραγωγή κορτικοτροπίνης και κορτιζόλης
Αύξηση των κατεχολαμινών
Αιματολογικές διαταραχές
Αναιμία χρόνιας νόσου
Λευκοκυττάρωση
Θρομβοκυττάρωση
Μεταβολικές διαταραχές
Απώλεια μυϊκής μάζας και αρνητικό ισοζύγιο αζώτου
Μείωση της γλυκονεογένεσης
Οστεοπόρωση
Αύξηση της λιπογένεσης στο ήπαρ
Αύξηση της λιπόλυσης στον λιπώδη ιστό
Μείωση της δραστηριότητας της λιποπρωτεΐνης στο μυϊκό ιστό και στο λιπώδη ιστό
Καχεξία



Πολλές από τις κυτταροκίνες ρυθμίζουν την παραγωγή άλλων κυτταροκινών, καθώς και υποδοχέων των κυτταροκινών. Για παράδειγμα, ο TNF-α είναι ο κύριος διεγέρτης της παραγωγής IL-1 σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η IL-1β μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει την έκφραση των υποδοχέων της, ενώ η IL-6 αναστέλλει την έκφραση του TNF-α.

Επιπρόσθετα, οι κυτταροκίνες αποτελούν τα συστατικά ενός πολύπλοκου δικτύου επικοινωνίας. Πιθανώς τα κύτταρα σπάνια έρχονται σε επαφή με μια μόνο κυτταροκίνη. Αντιθέτως, συνδυασμοί μεσοληθτών επάγουν τις βιολογικές πληροφορίες. Η επίδραση των κυτταροκινών στα κύτταρα στόχους μπορεί να ανασταλεί ή να ενισχυθεί από άλλες κυτταροκίνες, ορμόνες, ή από ανταγωνιστές των υποδοχέων των κυτταροκινών. Συνδυασμοί κυτταροκινών βρέθηκαν να έχουν προσθετικό, ανασταλτικό ή συνεργικό ρόλο. Έτσι, η επαγωγή της CRP και του SAA (αμυλοειδές A) απαιτεί τόσο την IL-6 όσο και την IL-1 ή τον TNF-α και η επαγωγή του ινωδογόνου από την IL-6 αναστέλλεται από την IL-1, τον TNF-α και τον TGF-β.

Τα γλυκορτικοστεροειδή γενικά ενισχύουν την επίδραση των κυτταροκινών στην παραγωγή των ΠΟΦ, ενώ η ινσουλίνη μειώνει την αποτελεσματικότητα των κυτταροκινών στην παραγωγή κάποιων ΠΟΦ^{1,2}.

Φαινόμενα κατά την οξεία φάση της φλεγμονής και ρύθμισή τους από τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες

Ο πυρετός είναι αποτέλεσμα των νευροενδοκρινικών αλληλαγών που χαρακτηρίζουν την οξεία φάση της φλεγμονής. Παρά το γεγονός ότι κάποιες κυτταροκίνες προκαλούν πυρετό, η IL-6 που παράγεται

Οι πρωτεΐνες οξείας φάσης ορίζονται ως οι πρωτεΐνες των οποίων οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυξάνονται ή μειώνονται τουλάχιστον κατά 25% κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους διεργασίας. Οι πρωτεΐνες αυτές ονομάζονται θετικές ή αρνητικές ΠΟΦ αντίστοιχα.

στον εγκέφαλο είναι απαραίτητη για να οδηγηθούμε σε πυρετό. Δεν είναι όμως οι μόνες που συμμετέχουν στην πρόκληση πυρετού. Φαίνεται ότι υπάρχει πυρετική απάντηση από το νευρικό σύστημα χωρίς να είναι γνωστός ο μηχανισμός^{2,3}.

Άλλες νευροενδοκρινικές διαταραχές, αντανακλούν πολύπλευρους συσχετισμούς των κυτταροκινών με τον άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - επινεφριδίων. Π.χ. οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες διεγείρουν την παραγωγή της ορμόνης έκλυσης της κορτικοτροπίνης (CRH), με αποτέλεσμα την παραγωγή της κορτικοτροπίνης (ACTH) και της κορτιζόλης με άμεσο ερεθισμό των επινεφριδίων.

Η διέγερση της παραγωγής της αργινίνης - βασοπρεσίνης από την IL-6 εξηγεί την υπονατριαιμία που παρουσιάζεται κατά τη διάρκεια κάποιων λοιμώξεων.

Κάποιες συνοδές διαταραχές που συχνά συνοδεύουν τη φλεγμονή, όπως ανορεξία, υπνηλία, λήθαργος, επίσης είναι επακόλουθα των κυτταροκινών. Τόσο η αναιμία όσο και η υποαλβουμιναιμία λόγω φλεγμονής είναι συχνά, ιδίως στους

νοσηλευόμενους ασθενείς¹.

Οι κυτταροκίνες έχουν ενοχοποιηθεί για την παθογένεση της αναιμίας χρόνιας νόσου μέσω μειωμένης απάντησης στην ερυθροποιητίνη, μείωσης της παραγωγής της ερυθροποιητίνης, καθώς και μείζονος διαταραχής της κινητοποίησης του σιδήρου από τα μακροφάγα. Η μείωση του σιδήρου του αίματος προκύπτει κυρίως λόγω της δέσμευσής του στα μακροφάγα από την αποφερριτίνη, που παράγεται ως απάντηση στις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-4 και IL-13. Η θρομβοκυττάρωση της φλεγμονής φαίνεται να οφείλεται στην IL-6. Τέλος, η καχεξία που προκύπτει ως αποτέλεσμα κυρίως σε σοβαρές χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, είναι επακόλουθη της απώλειας μάζας από τους σκελετικούς μύς, της απώλειας λιπώδους ιστού και οστικής μάζας. Η IL-1β, IL-6, TNF-α και η ιντερφερόνη γ είναι αυτές που συμβάλουν σε αυτό το αποτέλεσμα.

Οι κυτταροκίνες της φλεγμονής επίσης διαταράσσουν πολλα ενδοκυττάρια ηπατικά συστατικά, όπως τη σύνθεση του νιτρικού οξειδίου και τη δισμουτάση του μαγνητικού υπεροξειδίου. Η IL-6 αυξάνει την παραγωγή της δεσμευτικής πρωτεΐνης μετάλλων, της μεταλλοθειονίνης, που έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της συνδεσιμότητας του ψευδαργύρου και υποψευδαργυραιμία. Η IL-1β και ο TNF-α μειώνουν τους υποδοχείς σύνδεσης της hGH (αυξητικής ορμόνης) στα ηπατοκύτταρα με επακόλουθο μειωμένη απάντηση στην hGH και μειωμένη συγκέντρωση του ομοιοζοντα στην ινσουλίνη παράγοντα I (ILGF I)^{1,6}.

Οξεία φάση της φλεγμονής

Η φλεγμονή είναι μια σύνθετη, υψηλής ακρίβειας διεργασία, στην οποία συμμετέχουν πολλές ομάδες κυττάρων και μόρια, ⇨

⇒ κάποια από τα οποία ξεκινούν, ενισχύουν ή διατηρούν τη διαδικασία, κάποια από αυτά εξασθενούν και κάποια από αυτά προκαλούν τη λύση της. Ένας αριθμός των συμμετεχόντων μορίων είναι πολυλειτουργικά και συμβάλλουν και στην έναρξη και στη λύση φλεγμονώδους διεργασίας σε διαφορετικά σημεία της εξέλιξής της.

Πολλές από τις ΠΟΦ έχουν την ικανότητα να επηρεάζουν ένα ή περισσότερα από τα στάδια της φλεγμονής. Π.χ. η κύρια λειτουργία της CRP (συστατικό της μη ειδικής ανοσίας) είναι η ικανότητά της να συνδέεται με τη φωσφοχολίνη των προσβεβλημένων κυττάρων και έτσι να βοηθάει στην αναγνώριση κάποιων παθογόνων. Μπορεί επίσης να ενεργοποιήσει το σύστημα του συμπληρώματος, καθώς και να συνδεθεί στα φαγοκύτταρα, γεγονός που σημαίνει ότι συμμετέχει και στη χυμική, αλλήλα και στην κυτταρική ανοσία. Άλλες προφλεγμονώδεις δράσεις της CRP είναι η επαγωγή των φλεγμονωδών κυτταροκινών και του ιστικού παράγοντα στα μονοκύτταρα.

Πολλές από τις ΠΟΦ ξεκινούν ή διατηρούν τη φλεγμονή. Οι πρωτεΐνες του συστήματος του συμπληρώματος, πολλές από τις οποίες είναι πρωτεΐνες οξείας φάσης, έχουν κεντρικό προφλεγμονώδη ρόλο στην ανοσία. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος οδηγεί στη χημειοταξία, εξίδρωση πρωτεϊνών του πλάσματος στις εστίες της φλεγμονής και στην οψωνινοποίηση των παθογόνων παραγόντων και των κατεστραμμένων κύτταρων. Όμοια, ο GCSF (παράγοντας ενεργοποίησης των πολυμορφοπύρηνων) διεγείρει τη φλεγμονώδη απάντηση, αυξάνοντας τον αριθμό των πολυμορφοπύρηνων στο μυελό και ενεργοποιώντας τα ώριμα πολυμορφοπύρηννα.

Σε αντίθεση, άλλες ΠΟΦ μπορεί να έχουν αντιφλεγμονώδη δράση, όπως τα αντιοξειδωτικά απτοσφαιρίνη και αιμοπεξίνη που προστατεύουν τους ιστούς από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου.

Η επούληση των πληγών επηρεάζεται από δύο ΠΟΦ: το ινωδογόνο, το οποίο προκαλεί την προσκόλληση των ενδοθηλιακών κυττάρων και τον πολυπλασιασμό τους, που είναι κριτικής σημασίας για την ιστική επιδιόρθωση και την απτοσφαιρίνη που βοηθά στην επιδιόρθωση προκαλώντας αγγειογένεση στα σημεία φλεγμονής^{3,8,9,16}.

Κλινική σημασία των ΠΟΦ και των κυτταροκινών

Δεν υπάρχει διαγνωστική ειδικότητα από τη μέτρηση των ΠΟΦ, αλλά είναι χρήσιμη η μέτρησή τους, διότι αντανακλούν την ύπαρξη και την ένταση της φλεγμονής. Έτσι

η μέτρηση της CRP μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ φλεγμονώδους και μη φλεγμονώδους διεργασίας και είναι χρήσιμη στη διαχείριση του ασθενούς, αφού η συγκέντρωσή της συχνά αντανακλά την απάντηση στη θεραπεία και την ανάγκη επιπλέον θεραπευτικής παρέμβασης. Σε κάποιες ασθένειες, όπως στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, η μέτρηση της CRP έχει προγνωστική αξία.

Οι συγκεντρώσεις του SAA συνήθως είναι ανάλογες της CRP, παρά το γεγονός, όπως φαίνεται από κάποιες μελέτες, ότι το SAA είναι πιο ευαίσθητος δείκτης φλεγμονής σε σχέση με τη CRP.

Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι δείκτες

Δεν υπάρχει διαγνωστική ειδικότητα από τη μέτρηση των ΠΟΦ, αλλά είναι χρήσιμη η μέτρησή τους, διότι αντανακλούν την ύπαρξη και την ένταση της φλεγμονής.

φλεγμονής προς το παρόν είναι η CRP και η ΤΚΕ, ενώ αυξάνεται η χρήση και της προκαλσιτονίνης (PCT) που φαίνεται να είναι καλύτερος δείκτης φλεγμονής.

Η ΤΚΕ, ο ρυθμός, δηλαδή, με τον οποίο τα ερυθρά καθιζάνουν στο πλάσμα, εξαρτάται από την περιεκτικότητα του πλάσματος σε ινωδογόνο.

Η μέτρηση ΤΚΕ έχει τα εξής πλεονεκτήματα: είναι οικεία, εύκολη και υπάρχει πληθυσια βιβλιογραφία πάνω στη μέτρηση της ΤΚΕ. Η μέτρηση της CRP όμως έχει αρκετά πλεονεκτήματα σε σχέση με την ΤΚΕ. Η ΤΚΕ είναι έμμεση μέτρηση των συγκεντρώσεων των ΠΟΦ στο πλάσμα και επηρεάζεται από το μέγεθος των ερυθρών, το σχήμα τους και τον αριθμό τους, όπως και από άλλα συστατικά του πλάσματος, όπως οι ανοσοσφαιρίνες. Συνεπώς, τα αποτελέσματα της ΤΚΕ μπορεί να είναι ανακριβή και αρκετές φορές παραπλανητικά. Η τιμή της ΤΚΕ αλληλάζει σχετικά αργά σε σύγκριση με τη CRP, η οποία μεταβάλλεται ταχύτατα, αντανακλώντας την κατάσταση ενός ασθενούς που βελτιώνεται ή επιδεινώνεται.

Η τιμή της CRP βοηθάει περισσότερο από αυτήν της ΤΚΕ στη διαφοροδιάγνωση της αιτίας της φλεγμονής: π.χ. από τους ασθενείς με τιμές CRP μεγαλύτερες από 100mg/l το 80-85% έχει λοίμωξη βακτηριακής αιτιολογίας. Η ΤΚΕ αυξάνεται στα-

θερά με την ηλικία, ενώ οι συγκεντρώσεις της CRP στο πλάσμα δεν αυξάνονται με την πάροδο της ηλικίας^{6,7}.

Στο ΣΕΛ (Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο) και στην ελκώδη κολίτιδα η CRP δεν είναι αξιόπιστος δείκτης. Σε ενεργό νόσο η CRP μπορεί να είναι φυσιολογική ή ελαφρώς αυξημένη, ενώ υψηλές τιμές παρατηρούνται σε περιπτώσεις υμενίτιδας, ορογονίτιδας ή σε συνυπάρχουσα μικροβιακή λοίμωξη. Ένα ποσοστό ασθενών με ΣΕΛ, περίπου 40%, εμφανίζει αντισώματα έναντι της CRP.

Στη ρευματική πολυμυαλγία και στην κροταφική αρτηρίτιδα η CRP παραμένει πολύτιμος δείκτης παρακολούθησης της θεραπευτικής ανταπόκρισης, ενώ στη δερματομυοσίτιδα και στην συστηματική σκληροδερμία δεν έχει χρησιμότητα. Στις λοιμώξεις και τα εγκαύματα παρατηρούνται υψηλές τιμές (>200mg/l), ενώ στα νεοπλάσματα ανευρίσκεται συχνά ελαφρώς αυξημένη, πιθανά λόγω συνύπαρξης άσηπτης ή μη φλεγμονής. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που υποδηλώνουν συσχέτιση της CRP και της θνητότητας από καρκίνο. Σε μια μελέτη ασθενών με Ca προστάτη μόνο τα επίπεδα CRP φάνηκε να έχουν υψηλή προγνωστική αξία. Οι ασθενείς με επίπεδα CRP άνω των 8mg/l είχαν 3 φορές περισσότερες πιθανότητες να πεθάνουν.

Η CRP αυξάνεται στα καρδιαγγειακά νοσήματα και συνδέεται με την έκταση της μυοκαρδιακής νέκρωσης. Η υψηλότερη τιμή παρατηρείται στις 48 ώρες περίπου και σχετίζεται με την πρόγνωση, ενώ φαίνεται ότι υπάρχει συσχέτιση με το μελλοντικό κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίων επεισοδίων.

Αυξημένα επίπεδα CRP παρατηρούνται σε άτομα με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος και σχετίζονται με την ινσουλινοαντοχή και το μεταβολικό σύνδρομο. Επιπρόσθετα, είναι προγνωστικός παράγοντας για την ανάπτυξη ΣΔ τύπου II. Οι στατίνες ελαττώνουν την τιμή της CRP γεγονός που πιθανώς να εξηγεί την καρδιοπροστατευτική δράση των στατινών σε άτομα με φυσιολογικές τιμές LDL αλλά υψηλές τιμές CRP^{1,10,12}.

Η προκαλσιτονίνη (PCT) είναι πολυπεπίδιο της καλσιτονίνης που φυσιολογικά παράγεται από τα κύτταρα C του θυρεοειδούς. Φαίνεται ότι παράγεται στο ήπαρ και έτσι μπορεί να θεωρηθεί ΠΟΦ. Η συγκέντρωσή της στο πλάσμα, έπειτα από ένεση ενδοτοξινών, αυξάνεται μέσα σε 3 με 6 ώρες και φθάνει σε ένα μέγιστο στις 12 ώρες.

Αυξημένη παραγωγή πολυπεπτιδίων αναλόγων της καλσιτονίνης έχει παρατηρη-

⇒ θεί σε ασθενείς με μυελοειδή Ca του θυρεοειδούς, σε όγκους του νευροενδοκρινικού και σε ηπατοκυτταρικό Ca.

Φαίνεται ότι η PCT είναι ανώτερη στη διαφορική διάγνωση μεταξύ λοιμωδών και μη λοιμωδών αιτιών φλεγμονής και έχει προταθεί σαν διαγνωστικός δείκτης σε διάφορες σοβαρές λοιμώξεις, όπως στο σηπτικό shock, στη μικροβιακή μηνιγγίτιδα και σε νεογνικές λοιμώξεις. Εκτός από τις ενδοτοξίνες η παραγωγή προκαλσιτονίνης επάγεται και από προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που απελευθερώνονται σε τραυματισμούς, σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις, σε σοβαρά εγκαύματα ή σε καρδιογενές shock και μάλιστα σε βαθμό που σχετίζεται με τη βαρύτητα της ιστικής καταστροφής. Σε σοβαρούς τραυματισμούς, τα επίπεδα της PCT αυξάνονται τις πρώτες 3 ημέρες υποχωρώντας στη συνέχεια και καταδεικνύουν τον κίνδυνο εμφάνισης σηπτικών επιπλοκών και πολυοργανικής ανεπάρκειας. Το ίδιο ισχύει και για επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα. Επίσης, ασθενείς που εμφάνισαν επίπεδα PCT >5ng/ml μετά από bypass είχαν μεγαλύτερη θνητότητα εντός νοσοκομείου. Επιπλέον, η PCT φαίνεται να είναι υποσχόμενος δείκτης της βακτηριαιμίας ακόμα και σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες.

Φαίνεται ότι η PCT είναι καλύτερος δείκτης για το διαχωρισμό της οξείας φάσης της φλεγμονής που ακολουθεί μια καρδιολογική επέμβαση και μιας συστηματικής λοίμωξης.

Η οξεία φάση της φλεγμονής χαρακτηρίζεται από κυκλοφορούσες ΠΟΦ που παράγονται στο ήπαρ. Κατά τη διάρκεια μικροβιακής πνευμονίας υπάρχει συσχέτιση των ΠΟΦ με τη σοβαρότητα της νόσου και μπορούν να χρησιμεύουν ως βιολογικός δείκτης. Προς το παρόν δε γνωρίζουμε ακριβώς το μηχανισμό με τον οποίο οι κυτταροκίνες που εκκλύονται στους πνεύμονες στη διάρκεια μιας φλεγμονής επάγουν την παραγωγή ΠΟΦ στο ήπαρ¹¹.

Απάντηση στις ΠΟΦ

Οι ΠΟΦ μπορούν να επηρεάσουν τη χρήση ενδογενών θρεπτικών ουσιών. Διαμέσου των κυτταροκινών επιτυγχάνεται αύξηση της λιπόλυσης στα λιποκύτταρα καθώς και της ηπατικής σύνθεσης λιπαρών οξέων. Έτσι αυξάνεται η συγκέντρωση στο αίμα των λιπαρών οξέων αλλά και των τριγλυκεριδίων.

Επίσης παρατηρείται αύξηση στη γλυκογένεση και στη γλυκόλυση αλλά και αύξηση της αντοχής στην ινσουλίνη (μέ-

σω των κυτταροκινών) με τελική επίτευξη την αυξημένη διαθεσιμότητα γλυκόζης για τον εγκέφαλο και το ανοσοποιητικό σύστημα.

Η οξεία φάση της φλεγμονής είναι επίσης προθρομβωτική. Η δημιουργία θρόμβων είναι απαραίτητη για να εμποδίσει τα εισβάλλοντα μικρόβια και για να καθυστερήσει τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Η IL-6 είναι η κύρια προθρομβωτική κυτταροκίνη, ενώ διαμεσολαβητές της οξείας φάσης της φλεγμονής, όπως το ινωδογόνο, ο ενεργοποιητής του πλασμινογόνου τύπου I (PAI-1) και πιθανά η CRP, ενεργοποιούν την έκφραση του ιστικού παράγοντα στα μονοκύτταρα.

Οι ΠΟΦ φαίνεται ότι μας προσφέρουν σημαντικά στοιχεία για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ μικροβιακών και μη λοιμώξεων. Επίσης, είναι ένας καλός δείκτης παρακολούθησης της πορείας της νόσου και κριτήριο για την επιπλέον παρέμβαση.

Όταν όμως η οξεία φάση ενεργοποιείται και επαναλαμβάνεται ή συνεχίζει για μεγάλους περιόδους μπορεί να καταστεί επιβλαβής. Σε υγιείς, ασυμπτωματικούς ενήλικες, συγκεντρώσεις της CRP στα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα φαίνεται να είναι προγνωστικός δείκτης αυξημένου κινδύνου, στηθάγχης, μυοκαρδιακού εμφράγματος και θανάτου. Οι τιμές αυτές της CRP σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αγγειακών επεισοδίων ακόμα και σε άτομα με φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα. Υπάρχουν δύο θεωρίες που προσαθούν να ερμηνεύσουν τα παραπάνω δεδομένα.

1η: Φαίνεται ότι η αρχική ενδαγγειακή φλεγμονή έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση και διατήρηση της οξείας φάσης της φλεγμονής στα πλαίσια ενός φαύλου κύκλου. Τα μακροφάγα ενεργοποιούνται από την οξειδωμένη LDL ή άλλο αγωνιστή, συνδέονται με προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και εκφράζουν τον ιστικό παράγοντα που ενεργοποιεί τον καταρράκτη της πήξης. Με αυτό τον τρόπο διατηρείται η τοπική φλεγμονή και προάγεται την θρόμβωση. Η IL-6, η κύρια κυτταροκίνη που επάγει την οξεία φάση της

φλεγμονής ανευρίσκεται μέσα στις αθηρωματώδεις στεφανιαίες αρτηρίες, σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη.

2η: Εξωαγγειακά ερεθίσματα προάγουν μια χρόνια, χαμηλού επιπέδου ενεργοποίηση της οξείας φάσης της φλεγμονής, η οποία σε μακροχρόνια περίοδο συμβάλλει στη δημιουργία αθηροσκλήρωσης σε άτομα με προδιάθεση. Οι γνωστές χρόνιες φλεγμονές που ενεργοποιούν την οξεία φάση της φλεγμονής περιλαμβάνουν το κάπνισμα, τις συχνές βρογχίτιδες, τη γαστρίτιδα, την περιοδοντίτιδα, και την παχυσαρκία^{12,13,14,15}.

Συμπέρασμα

Οι ΠΟΦ φαίνεται ότι μας προσφέρουν σημαντικά στοιχεία για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ μικροβιακών και μη λοιμώξεων. Επίσης, είναι ένας καλός δείκτης παρακολούθησης της πορείας της νόσου και κριτήριο για την επιπλέον παρέμβαση.

Η έρευνα για το ρόλο τους, τη συμμετοχή τους και τους μηχανισμούς δράσης στη φλεγμονώδη διεργασία συνεχίζεται. Και καθώς η πρόοδος της γνώσης συνεχίζεται, νέα φάρμακα αναμένεται να αναπτυχθούν, που θα συμβάλουν στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της φλεγμονής, καθώς και στην ανάπτυξη νέων κλινικών εφαρμογών.

Βιβλιογραφία

1. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammations. NEJM 1999; 340(6).
2. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes, the insulin resistance atherosclerosis study. Diabetes, April 2002; 51.
3. Abdullah M et al. Expression of the acute phase protein haptoglobin in human lung cancer and tumor-free lung tissues. Pathology - Research and Practice 2009; 205.
4. Κ. Σάμιτας, Σ. Βιτωράκης, Δ. Χωριανόπουλος, Ε. Οικονομίδου, Μ. Γκάγκα. Ανοσολογικοί Μηχανισμοί στον Πνεύμονα. Πνεύμων, 2007; 20(3).
5. Α. Γουλές, Θ. Σαρκουδής, Γ. Βαϊόπουλος. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη στην κλινική πράξη. Ελληνική Ρευματολογία, 2006; 17(4):334-339.
6. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Pietruck F, Husing J, Strupat M, Phillip T, Kribben A. Procalcitonin for accurate detection of infection in haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2001; 16:975-979.
7. Dhingra R, Gona P, Nam BH et al. C-reactive protein, inflammatory conditions, and cardiovascular disease risk. Am J Med 2007; 120:1054.
8. Dinarello C. Cytokines as endogenous pyrogens. Fever: Basic mechanisms and management, P, Mackowiak, (Ed), Lippincott-Raven, Philadelphia 1997; pp. 87.
9. Moldawer LL, Copeland EM, 3rd. Proinflammatory cytokines, nutritional support, and the cachexia syndrome: interactions and therapeutic options. Cancer 1997; 79:1828.
10. Volanakis JE. Acute phase proteins in rheumatic disease. Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology, Koopman, WJ (Ed) Williams & Wilkins, Baltimore 1997; pp. 505.
11. Kushner I. C-reactive protein elevation can be caused by conditions other than inflammation and may reflect biologic aging. Cleve Clin J Med 2001; 68:535.
12. Pepys MB, Lanham JG, De Beer FC. C-reactive protein in SLE. Clin Rheum Dis 1982; 8:91.
13. Moutsopoulos HM, Mavridis AK, Acritidis NC, Avgerinos PC. High C-reactive protein response in lupus polyarthritis. Clin Exp Rheumatol 1983; 1:53.