

KRÓNIKUS OBSTRUKTÍV TÜDŐBETEGSÉG ÉS IMMUNTHROMBOSIS

Dr. Nagy László Béla

Korábbi retrospektív adatok szerint krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) esetén a vénás thromboembolia (mélyvénás thrombosis és tüdőembolia) gyakoribb, mint a nem COPD-s populációban. 35 772 személy adatainak feldolgozása szerint a mélyvénás thrombosis rizikóhányadosa 1,35, a tüdőemboliáé 2,51¹. Ezt az átlagos populációban történt követéses vizsgálat is megerősítette². 8 646 személy átlagosan 6,2 éves követése során a COPD III/IV stádiumában a vénás thromboembolia több mint kétszer gyakrabban fordult elő, mint a nem COPD-s egyéknél³. Külön kérdés az akut exacerbáció. Kiderült ugyanis, hogy a COPD akut exacerbációjának gondolt esetek 14%-ában nem akut exacerbáció, hanem tüdőembolia állt a tünetek hátterében⁴. Felmerül tehát a kérdés, hogy mi okozza a gyakoribb thromboemboliát: a társbetegségek vagy maga a COPD. Utóbbi esetben mi a jelentősége pl. a dohányzásnak? Ismert, hogy COPD-ben szisztémás gyulladás áll fenn kiterjedt immunreakciókkal⁵. A Covid-19 kapcsán került a figyelem előterébe az immunthrombosis mint kórmechanizmus⁶.

Vajon mekkora szerepe lehet az immunthrombosisnak COPD esetén a nagyobb thromboembolia rizikó kialakulásában? Régóta ismert, hogy COPD-ben nemcsak lokális, hanem szisztémás gyulladás is zajlik, és ezzel magyarázzák a szövödmények egy részét. A gyulladásos biomarkerek, citokinek, adipokinek és a CRP szintje a vérben emelkedett, különösen exacerbáció esetén. Ennek oka elsődlegesen a lokálisan termelődő mediátorok szisztémás terjedése (túlcsoordulás, ún.

„overspill”), de emellett más szövetekben is keletkezhetnek mediátorok a szöveti hipoxia, dohányzás vagy az exacerbáció idején termelődő bakteriális komponensek hatására⁷⁻⁹.

IMMUNREAKCIÓK COPD ESETÉN

A LÉGÚTI HÁM SZEREPE

A COPD esetén zajló immunreakciók az egyik első szereplője a légúti hám, melynek sejtjei nemcsak barriert képeznek és működtetik a protektív mucociliaris rendszert, hanem egyúttal immunsejtek is. Rendelkeznek patogén asszociált mintákat (PAMP) felismerő receptorokkal, ezek aktiválódásakor kemokineket és citokineket termelnek, melyek aztán további immunsejteket aktiválnak^{5,10}. Az alveoláris hámsejtek szöveti faktort¹¹, thrombomodulint és protein-C receptort is exprezeálnak, ezáltal a protein-C útvonal aktiválóiként is szóba jönnek¹².

A TERMÉSZETES IMMUNRENDSZER

Dendritikus sejt

COPD-ben megnő a konvencionális dendritikus sejt száma, azonban közöttük túl sok az éretlen sejt. Ezek még nem képesek arra, hogy az idegen antigéneket feldolgozzák és kisebb darabjaikat a felületükön a fő hisztokompatibilitási komplexszel (angol rövidítéssel: MHC) kapcsolva prezentálják. Emiatt csökken a spe-

cifikus antigének bemutatása az adaptív immunrendszer felé. A dendritikus sejtek központi szereplők az immunválasszal kapcsolatos gyulladás szabályozásában. Az antigén-bemutatás mellett proinflammációs citokineket is termelnek, melyek közül a legfontosabb az interleukin-1, amely a caspase-1 aktivációja révén beindítja az inflammasomát. A folyamat mechanizmusában a PAR1 (protease-activated receptor-1) és az S1P (sphingosine-1 phosphate) jelátviteli út szerepel¹³. A dendritikus sejtek szöveti faktort is expresszálnak (elsősorban szövetit, de kisebb mértékben szolubiliset is), amely stimulációra felszabadul¹⁴.

Macrophagok

COPD esetén a tüdőben 5-10-szeresre nő a macrophagok mennyisége. Megváltozik a polarizációjuk, csökken a proinflammációs M1 fenotípus aránya és nő az M2 fenotípusé, miközben megváltozik a citokintermelés mintázata és károsodik a phagocytosisra való képességük. A macrophagok nem csak immunsejtek, rendelkeznek receptorokkal a fibrinogén/fibrin, a VIII-as alvadási faktor, az alfa-1 antithrombin, a heparin és több komplement alkotórész megkötésére is¹⁵. Emellett több, a véralvadásban szerepet játszó molekulát is szekretálnak: plazminogén aktivátorokat, komplement komponenseket, alvadási faktor VII-et, IX-et és X-et, V-öt, thromboxán A2-t, valamint thrombocytá aktiváló faktort¹⁶.

Kérdés, hogy ezek mennyire működnek.

In vitro humán alveoláris macrophagokon kimutatták, hogy immunológiai stimulációt követően fokozottan szekretálnak szöveti faktort és V-ös alvadási faktort¹⁷. Visszahatva, a thrombin fokozza a macrophagok polarizációját az M1 típusba, részben a PAR-1 receptor útján¹⁸. Az M2 irányú polarizáció növeli a szöveti faktor termelését és olyan extracelluláris vesiculumok képződését, melyek prokoagulációs fenotípusúak¹⁹. Ezekben a macrophagokban nagyobb a TFPI (tissue factor pathway inhibitor, szöveti faktor út inhibitor) expresszió²⁰.

Neutrophil sejtek

Neutrophil extracelluláris csapdák (NET) képződnek, melyek többek között DNS-t és hisztonokat tartalmaznak. Tartalmuk prokoagulációs hatású, thrombocytá aktivációt és aggregációt idéznek elő. Részben ezen keresztül indirekt úton, de XII-es és XI-es faktor jelenlétében közvetlenül is thrombin képződést indítanak el.

A thrombocyták pedig kölcsönhatva neutrophil toborzást és aktivációt képesek végezni, és elősegítik a NET képződést is²¹.

AZ ADAPTÍV IMMUNRENDSZER

COPD-ben az immunrendszer aktiváció/szuppresszió egyensúlya felborul. A T-helper sejtek differenciálódása a T-helper-17 irányba tolódik el, ezek száma és proinflammációs citokintermelése fokozott. Ugyanakkor a T-regulációs sejtek szuppresszor hatása a COPD súlyosabbá válásával együtt nő. Ezek a mechanizmusok jelentős szerepet játszanak a neutrophil gyulladás felerősödésében. A Xa faktor és a thrombin aktiválja a PAR1 receptorokat, márpedig PAR1 receptorokkal rendelkeznek a T-sejtek, és ezeknek az aktivációja T-sejt proliferációt és citokintermelést vált ki²²⁻²⁴.

A THROMBOCYTÁK SZEREPE

A thrombocyták kettős funkciójúak, szereplői a véralvadásnak, de egyúttal az immunrendszernek is, összekötő kapcsot képeznek a két szorosan együttműködő rendszer között. Saját maguk is rendelkeznek patogén-, illetve károsító felismerő receptorokkal. A többi immunsejttel való kapcsolatuk elsősorban kemokinek és citokinek segítségével valósul meg. A thrombocyták részéről ebben adhezinek és integrinek is részt vesznek, továbbá direkt kontaktus mechanizmusok is működnek.

Interakciójuk az antigén-prezentáló dendritikus sejtekkel részben a CD40L/CD40 tengelyen működik. A CD40 egy kostimulációs molekula, a CD40L (ligand) fő forrása a keringő vérben éppen a thrombocytá. A thrombocyták a természetes killer sejtekre is hatnak, fokozzák a citotoxikus aktivitásukat, de ennek a pontos mechanizmusa nem tisztázott. A CD40L/CD40 tengely működik a thrombocyták és az endothelsejtek között is, más mechanizmusok (pl. az adhéziós molekulák) mellett. A thrombocyták hatással vannak a B- és a T-sejtekre is. A CD40L fokozza a CD8+ T-sejtek citotoxikus választát.

A monocitákkal függ össze a CCL5 és a CXCL4 kemokinek termelése. A CXCL4 másik neve: platelet factor 4 (PF4). A CXCL7 kemokin erős neutrophil aktiváló, a CXCL4 pedig T-helper-17 sejteket toboroz. A thrombocyták antigént kötnek meg a toll-like receptoraik által, és képesek MHC-I molekulákon át antigént

prezentálni a T-sejtek felé. Ezen túlmenően az interakcióban részt vesznek a thrombocyták CD154 és a T-sejtek CD11b molekulái is.

A thrombocyták interakciója immunglobulinokkal az FcγRIIA receptorokon át történik, ami receptora az IgG Fc doménjének. A neutrophilekkel való interakció részben adhezív mechanizmusokon, részben szolubilis faktorokon át érvényesül. A P-szelektin, melyet a thrombocyták termelnek, kapcsolódik a neutrophilek PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1) molekulájához. A CD40 út is adhezív interakció, ami a szolubilis CXCL4 (PF4) által jön létre, és ez érinti a NET képződést is.

THROMBOCYTÁK COPD-BEN

A thrombocyták számát illetően eltérőek az adatok. Stabil COPD-ben egyes vizsgálatokban a thrombocyták szám normális, nem tér el az egészséges kontroll csoporttól²⁵⁻²⁷, más kutatók viszont thrombocytosist észleltek. Volt, aki a szignifikancia határán lévő²⁸, de voltak, akik jelentős thrombocytosist is leírtak. Az egyik közleményben az átlag $196 \times 10^9/L$ -rel szemben $262 \times 10^9/L$ -t, de csak 12 COPD-s beteg alapján²⁹, a másikban 1251 stabil COPD-s betegnél a kontrollokhoz képest átlag $13,39 \times 10^9/L$ -rel magasabb thrombocyták számot³⁰. A stabil COPD-n belül nem találtak különbséget a GOLD súlyossági fokozatok között⁸, de a hipoxémiasok és nem hipoxémiasok között sem²⁵, továbbá nem volt eltérés a stabil és az exacerbációs fázis között sem^{26,29,30}. Akut exacerbáció esetén viszont a thrombocytosis összefüggött mind az akut, kórházon belüli, mind az 1 éves mortalitással (OR 1,53, illetve 2,37)³¹.

Átlagos thrombocyták térfogat

Növekedése a thrombocyták aktivációját jelzi. Az adatok azonban ellentmondóak. Stabil COPD-ben az egészséges kontrollhoz képest változatlan²⁸, illetve emelkedett²⁷. Exacerbációban a stabil állapothoz képest változatlan³⁰ vagy csökkent^{26,32}. A jelenség oka nem ismert.

Thrombocyták aktiváció

Kis esetszámú megfigyelésben – bár a P-szelektin és a szolubilis P-szelektin szint nem volt magasabb – a thrombocyták-monocyták aggregátumok száma magas volt, és exacerbáció esetén ez tovább emelkedett²⁹. A thromboxán bioszintézist a vizeletben ürülő metabolitjával vizsgálva, azt COPD-ben magasabbnak találták, ami az *in vivo* thrombocyták aktivációt jelzi³³. Exacerbációban *ex vivo* több módszerrel is fokozottnak találták a thrombocyták reaktivitást³⁴.

Thrombocyták aggregáció
In vivo COPD és hipoxémia esetén fokozott thrombocyták aggregációt mértek²⁵, de ugyanezt találták stabil állapotban is³⁵.

VÉRALVADÁS COPD ESETÉN

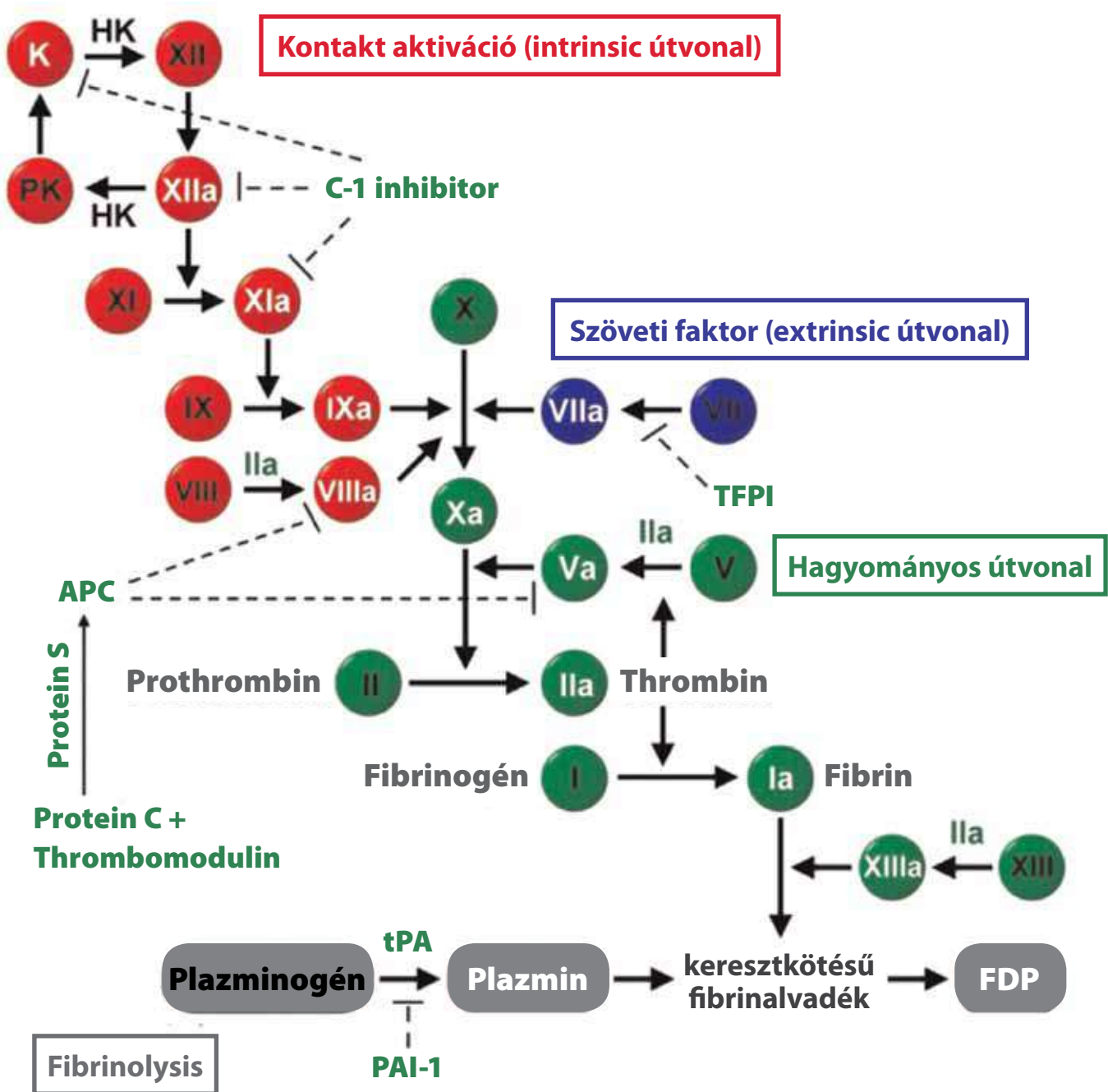
A véralvadási kaszkád sémáját az 1. ábra mutatja.

AZ ENDOTHEL SZEREPE

Az endothel a természetes immunitás fontos szereplője. Maga is rendelkezik patogén-, illetve károsító mintákat felismerő receptorokkal, és ezek aktiválásakor egy sor mediátort termel. Kemokineket (pl. CCL5, CXCL1, CXCL2), melyek más immunsejteket toboroznak, adhéziós molekulákat – pl. ICAM-1, VCAM-1, E-szelektin – és citokineket (pl. IL-1α, IL-1β, TNF-α), melyek más immunsejteket befolyásolnak. Az endothel károsodása esetén aktiválódik a koagulációs kaszkád és elvész az endothel antithrombotikus működése. A von Willebrand faktort is az endothel sejtjei szekretálják.

COPD-ben a légúti hám mellett az endothel is immunológiailag aktív. Az oxidatív stressz aktiválja az endothel sejtjeit, a dohányfüst direkt toxikus hatással van rájuk és a szisztémás gyulladás is érinti őket³⁶. Mi a helyzet az endothel véralvadásban betöltött szerepével? Rezekált tüdőszövetben az E-szelektin fokozott jelenlétét észlelték³⁷, de a plazmában is magasabb és exacerbáció esetén tovább emelkedik az E-szelektin, a VE-cadherin, a PECAM-1 és az endothel eredetű mikropartikulumok szintje³⁹. Más vizsgálatban is megemelkedett exacerbációban az endothel sérülésre utaló von Willebrand faktor és egyúttal az interleukin-6 szintje is⁴⁰.

Márpedig a von Willebrand faktor elindítja a thrombocyták adhézióját és aktivációját. Az aktiváció miatt megváltozott konformáció az endothelhez köti a plazmában keringő von Willebrand faktort és a fibrinogént.



1. ábra: A véralvadási kaskád vázlatos diagramja (K: kallikrein; PK: prekallikrein; HK: nagy molekulású kininogén; TFPI: szöveti faktor út inhibitor [tissue factor pathway inhibitor]; APC: aktivált protein C; PAI-1: plazminogén aktivátor inhibitor-1; FDP: fibrinogén depozíciós termékek; a szaggatott vonalak gátló hatást jelentenek) (Lin YS, et al. *Exp Biol Med* 2011; 236: 515-523 nyomán)

Ezután a már adhézióval odakötött thrombocytákhoz a keringésben lévők is hozzátapadnak és létrejön a thrombocytá aggregáció. Utóbbit COPD akut exacerbációja esetén ki is mutatták⁴¹. Exacerbációban a plazmában is magasabb von Willebrand faktor szintet mértek⁴².

A SZÖVETI FAKTOR SAJÁTOSSÁGAI COPD ESETÉN

Stabil COPD középsúlyos és súlyos eseteiben a vérben keringő szöveti faktor szintje megemelkedett (52,3 U/ml, a kontroll 20,7 U/ml)⁴³. Más vizsgálatban hasonló volt az eredmény, és a szöveti faktor szintje összefüggött az IL-6 és a CRP szintjével⁴⁴. A stabil állapotban

mért 5,92 pg/ml pedig exacerbációban megemelkedett 65,09 pg/ml-re⁴⁵. A TFPI (szöveti faktor út inhibitor, tissue factor pathway inhibitor) szintjét mérték magasabbnak (112,28 ng/ml, a kontroll 77,658 ng/ml)³⁸ és alacsonyabbnak is (17,7 versus 18,9 ng/ml), bár a különbség a szignifikancia határán volt⁴⁶, és hangsúlyozzák, hogy egészségeseknél is nagy az értékek szórása.

A THROMBIN KELETKEZÉSE COPD-BEN

Faktor VII Kis betegszámú vizsgálatban COPD-ben magasabbnak bizonyult, mint egészségeseknél, de a különbség nem volt szignifikáns⁴³, nagyobb beteganyagon viszont mutattak ki eltérést^{46,47}.

Faktor IX COPD-ben nem emelkedett^{46,47}.

Faktor X Ugyancsak normális tartományban volt^{46,47}.

Faktor XI A XI aktivált faktort kimutatták a COPD-s betegek 15%-ánál, és a szintje összefüggött az IL-6-tal és a CRP-vel⁴⁴.

Faktor XII Nincs erre vonatkozó adat.

Faktor XIII COPD-ben az expressziója emelkedett⁴⁸.

Faktor V COPD-ben – bár átlagértéke nem esik kívül az egészséges kontrollok szórásán – az egészségesek átlagához képest matematikailag szignifikánsan magasabb⁴⁶. Ez a stabil COPD súlyosabb eseteire érvényes⁴⁷.

Faktor VIII A faktor V-nél említett különbségek még nagyobbak a faktor VIII esetében (143 versus 122)^{46,47}.

Prothrombin idő Az egészségesekhez képest stabil COPD-ben normális⁴⁷, és nem észleltek különbséget a stabil COPD súlyossági fokozatai szerint sem⁵³. Ellenben exacerbációban a stabil fázishoz képest mérsékelten, de matematikailag szignifikánsan megnyúlt.

INR és protein-C Normális tartományban^{47,49}.

TAT (thrombin-antithrombin komplex) Az egészségesekével azonos. Más vizsgálatban emelkedett. COPD esetén 2,9 ng/ml, kontrolloknál 1,8 ng/ml^{43,50}.

Antithrombin COPD-ben kismértékben, de statisztikailag szignifikánsan csökkent vagy normális^{46,47}.

Aktivált parciális thromboplastin idő Normális tartományban^{47,53}.

In vivo thrombin generáció Fokozott³⁵. Az egészségesekhez képest a thrombin maximális szintje COPD-ben 407 nM versus 317 nM. A maximális szint elérési ideje 453 s versus 519 s⁴⁶.

Thrombin idő Normális tartományban, exacerbáció esetén is.

FIBRINOGEN

Szintje stabil COPD-ben az egészséges kontrollokhoz képest szignifikánsan magasabb^{46,47}. Ezen belül súlyosság szerint összehasonlítva már eltérőek az adatok.

A FEV₁ súlyossági fokozatok szerint összehasonlítva (enyhe, mérsékelt, súlyos és nagyon súlyos obstrukció) 3,56–3,77–4,01–3,8 mg/dl értékeket látunk⁵¹. Az mMRC dyspnoe súlyossági skála szerinti enyhe–mérsékelt–súlyos–nagyon súlyos esetekben viszont 271,7–387,9–451,7–632,7 mg/dl értékek vannak⁵². A GOLD szerinti súlyos versus nagyon súlyos esetekben pedig 373,08 versus 609,10 mg/dl⁵³.

Nem észleltek különbséget a hipoxémiás és a nem hipoxémiás betegek között (COPD 399 mg/dl, kontroll 346 mg/dl)⁶⁹. Egybehangzó adatok szerint a stabil állapothoz képest akut exacerbációban az értékek jelentősen megemelkednek^{55,56}, és ezt prediktívnek találták a hospitalizációra és a mortalitásra vonatkozóan is⁵⁴.

D-DIMER COPD ESETÉN

Stabil COPD-ben az egészségesekhez viszonyítva kissé magasabb (0,24 ng/ml versus 0,17 ng/ml), de nem szignifikánsan. Az 50 beteg közül 10-nél mérték emelkedett értéket immunoturbidimetriás módszerrel⁵⁷. Más kutatók viszont átlagban is magasnak találták: a kontrollok 240 ng/ml-éhez képest COPD-ben 360 ng/ml-t mérték. Mindkét vizsgálatban az STA LIAT-EST készüléket használták⁴⁷.

A D-dimer nemcsak az endogén fibrinolysissel kapcsolatos, hanem a gyulladással is. A kontroll 433 µg/l értékhez képest stabil COPD-ben 1799 µg/l-t mérték, exacerbációban 2839 µg/l-t, ami korrelált a CRP értékével⁵⁸. Másoknál hasonlóan stabil fázisban az átlag 0,38 mg/l, exacerbációban 0,56 mg/l volt, és korrelált a CRP-vel és a fehérvérsejtszámmal⁷⁰. Hároméves követés során a stabil COPD-ben mért magasabb D-dimer érték összefüggött a mortalitással (COPD exacerbáció: 360 ng/ml, kontroll 240 ng/ml)⁴⁷.

PLAZMINOGÉN AKTIVÁTOR INHIBITOR-1

Stabil COPD-ben is emelkedett⁵⁰, függetlenül a kardiovaszkuláris funkciótól és a metabolizmustól⁵⁹. Akut exacerbációban viszont további emelkedés nem volt⁴⁰.

FIBRINOLYSIS

A szöveti plazminogén aktivátor/plazminogén aktivátor inhibitor komplex COPD-ben 20,2 ng/ml, kontrolloknál 13,8⁵⁰. Jelzője a szekunder fibrinolysisnek a thrombosis folyamán. COPD-ben szignifikánsan emelkedett és az is maradt 12 hónapos követés során⁵⁰.

KÖVETKEZTETÉS

COPD-ben – különösen exacerbáció esetén – a trombocyták aktiváltak, magasabb a von Willebrand faktor és a szöveti faktor szintje, továbbá a XI. faktor és az V. faktor is aktivált. A thrombin–antithrombin komplex és a fibrinogén szintje is emelkedett, bár utóbbi nemcsak alvadási faktor, hanem akut fázis protein is. Hasonlóan emelkedik a D-dimer, valamint a szöveti plazminogén aktivátor / plazminogén aktivátor inhibitor komplex szintje is. COPD-ben prothrombotikus állapot áll fenn, ami akut exacerbáció esetén fokozódik.

LEHETSÉGES KÖRMECHANIZMUSOK

DOHÁNYZÁS

Már egyetlen cigaretta elszívása is fokozza a trombocytá aggregációt. Ebben a nikotinnak közvetlenül és az epinephrin felszabaduláson át közvetve is van szerepe⁶⁰. A krónikus expozíció több mechanizmuson át is prokoagulációs hatású. Nem COPD-s dohányos férfiaknál a napi 15-nél több cigaretta növelte a thromboembolia kockázatát (rizikóhányados 2,81). Nő a plazma fibrinogén szintje, részben az interleukin-6 fibrinogén szintézist fokozó hatása miatt. Szöveti faktor szabadul fel, ami emeli a XIII-as faktor szintet, ez pedig stabilizálja a fibrinhálót. Az endothel károsodása miatt csökken a szöveti plazminogén aktivátor szintézis, és emiatt a fibrinolysis, továbbá aktiválódnak a trombocyták. Ezek a hatások a COPD-s dohányosoknál is kimutathatóak⁶¹.

LEVEGŐSZENNYEZŐDÉS

COPD akut exacerbációban összehasonlították a különböző részecskeszámú levegőszennyeződéses területen élőket, és összefüggést észleltek a prothrombin szinttel.

A levegőszennyeződés alkotóelemei befolyásolják az oxidáns-antioxidáns rendszert, és ezen keresztül a gyulladós sejteket és gyulladós gének expresszióját⁶².

SZISZTÉMÁS GYULLADÁS

A gyulladás hatással van a véralvadásra (thromboinflammáció). Szöveti faktor felszabadulást okoz, a C-reaktív protein fokozza az endothel-monocyta interakciót, és ez is hatással van a szöveti faktorra, valamint a plazminogén aktivátor inhibitor-1-re, továbbá trombocytá és komplement aktiváló hatása is van – utóbbi részben a gyulladós mediátorok, pl. az interleukin-6 következményeként. A gyulladás hatására fokozódik az endothelben a PAR-1 receptorok expressziója. Az antithrombin gátló hatása csökken, mivel felhasználandik és inaktiválódik. A természetes antikoaguláns protein C útvonalat a gyulladós mediátorok gátolják. A fibrinolysis csökken^{63,64}.

A thromboinflammáció kritikus szabályozója az endothel. Az egészséges endothel ugyanis gyulladáscsökkentő, antikoaguláns és antithrombocytá hatásokkal rendelkezik, melyeket a sérülése felborít. Az endothel diszfunkció miatti thromboinflammáció központi mediátora az alfa-thrombin. Mind az extrinsic, mind az intrinsic alvadási útvonal végül is hozzá vezet. A thrombin pedig visszahatva fokozza a saját keletkezéséhez vezető mechanizmusokat⁶⁵.

OXIDATÍV STRESSZ

Jól ismert a dohányzás szerepe. COPD-ben a fokozott oxidatív stressz a gyulladás okaként és következményeként egyaránt jelen van, fontos szerepe van az endothel diszfunkció létrejöttében, és közvetlenül is hat a folyamatokra^{66,67}.

HIPOXIA ÉS HIPERKAPNIA

A hipoxia is hozzájárul a thrombosis létrejöttéhez a hipoxia-indukált faktorok (HIF) révén. Ezek heterodimér nukleáris transzkripció faktorok, melyek számos pro- és antithrombotikus hatású faktor transzkripcióját befolyásolják: fokozzák a trombocytá aktivációt, a TFPI expressziót, a szöveti faktor transzkripciót, és hatnak a koagulációs kaszkád számos más szereplőjére is⁶⁸. COPD-s betegeknél két órás normobarikus hipoxiás

terhelés fokozta a thrombin-antithrombin komplex képződését és az interleukin-6 szintet. Nem befolyásolta a D-dimert és a von Willebrand faktort, de nőtt a prothrombin aktivációs fragmentek mennyisége⁶⁹. A krónikus hipoxémiás COPD-s betegek trombocytái *in vitro* fokozott aggregációt mutattak²⁵.

COPD akut exacerbációban a hiperkapniás betegeknél megnőtt a prothrombin idő, és korrelált a hiperkapnia mértékével, amit az acidózis magyarázhat⁷⁰.

IMMUNTHROMBOSIS

A dohányzás, a levegőszennyezés, az oxidatív stressz és a hipoxia okozta szöveti károsodás ugyanúgy immunreakciót vált ki, mint a vírusok vagy a baktériumok okozta infekciók, aminek következtében lokális és szisztémás gyulladás alakul ki. Tehát COPD esetén immunreakciók zajlanak és az immunrendszer aktivitása maga is prothromboticus hatású. Joggal feltételezhető, hogy az immunthrombosis is jelen van a kórfolyamatokban, még ha nem is olyan extrém mértékben, mint a Covid-19 esetén kialakuló citokin viharban.



A COPD a thromboembolia rizikótényezője. Ezt nemcsak a társbetegségek okozzák, hanem a COPD maga is prokoagulációs állapottal jár, ami különösen akut exacerbációban fokozódik. A körmechanizmus sokrétű és feltételezhető, hogy szerepel benne immunthrombosis is. ■

IRODALOMJEGYZÉK

- Schneider C, Bothner U, Jick SS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol* 2010; 25: 253-260.
- Børvik T, Braekkan SK, Evensen LH, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of mortality in patients with venous thromboembolism – The Tromsø Study. *Thromb Haemost* 2020; 120: 477-483.
- Børvik T, Braekkan SK, Enga K, et al. COPD and risk of venous thromboembolism and mortality in a general population. *Eur Respir J* 2016; 47:473-481.
- Chaudhary N, Khan UH, Shah TH, et al. Prevalence and predictors of pulmonary embolism in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Lung India* 2021; 38: 533-539.
- Nagy LB. A krónikus obstruktív tüdőbetegség immunológiája. *Med Thor* 2019; 72: 55-79.
- Nagy LB. Immunthrombosis COVID-19 esetén. *Amega* 2021; 6: 16-31.
- Barbu C, Iordache M, Man MG. Inflammation in COPD: pathogenesis, local and systemic effects. *Rom J Morphol Embryol* 2011; 52: 21-27.
- Sinden NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of „overspill” of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. *Thorax* 2009; 65: 930-936.
- Wouters EFM, Groenewegen KH, et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 626-634.
- Kotlyarov S. Involvement of the innate immune system in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Mol Sci* 2022; 23(2): 985. <https://doi.org/10.3390/ijms23020985>
- Bastarache JA, Wang L, Geiser T, et al. The alveolar epithelium can initiate the extrinsic coagulation cascade through expression of tissue factor. *Thorax* 2007; 62: 608-616.
- Wang L, Bastarache JA, Wickersham N, et al. Novel role of the human alveolar epithelium in regulating intraalveolar coagulation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 36: 497-503.
- Niessen F, Schaffner F, Furlan-Fregula C, et al. Dendritic cell PAR1-S1P3 signaling couples coagulation and inflammation. *Nature* 2008; 452: 654-658.
- Baroni M, Pizzirani C, Pinotti M, et al. Stimulation of P2 (P2X7) receptors in human dendritic cells induced the release of tissue factor-bearing microparticles. *FASEB J* 2007; 21: 1926-1933.
- Papadimitriou JM, Ashman RB. Macrophages: Current views on their differentiation, structure, and function. *Ultrastructural Pathol* 1989; 13: 343-372.
- Takemura R, Werb Z. Secretory products of macrophages and their physiological functions. *Am J Physiol* 1984; 246 (Cell Physiol 15): C1-C9.
- McGee, Wallin R, Wheeler FB, et al. Initiation of the extrinsic pathway of coagulation by human and rabbit alveolar macrophages: A kinetic study. *Blood* 1989; 74: 1583-1590.
- Wojta J. Macrophages and thrombin – Another link between inflammation and coagulation. *Thromb Haemost* 2020; 120: 537.
- Hohensinner PJ, Mayer J, Kirchbacher J, et al. Alternative activation of human macrophages enhances tissue factor expression and production of extracellular vesicles. *Haematologica* 2021; 106: 454-463.
- Jiang P, Xue D, Zhang Y, et al. The extrinsic coagulation cascade and tissue factor pathway inhibitor in macrophages: A potential therapeutic opportunity for atherosclerotic thrombosis. *Thromb Res* 2014; 133: 657-666.
- Zucoloto AZ, Jenne CN. Platelet-neutrophil interplay: Insights into neutrophil extracellular trap (NET)-driven coagulation and infection. *Front Cardiovasc Med* 2019; 6: Article 85: 1-8.
- Naldini A, Carney DH, Bocci V, et al. Thrombin enhances T cell proliferative responses and cytokine production. *Cell Immunol* 1993; 147: 367-377.
- Mari B, Imbert V, Belhacene N, et al. Thrombin and thrombin receptor agonist peptide induce early events of T cell activation and synergize with TCR cross-linking for CD69 expression and interleukin 2 production. *J Biol Chem* 1994; 269: 8517-8523.
- Shavit BR, Maoz M, Yongjun Y, et al. Signaling pathways induced by protease activated receptors and integrins in T cells. *Immunology* 2002; 105: 35-46.
- Wedzicha JA, Syndercombe-Court D, Tan KC. Increased platelet aggregate formation in patients with chronic airflow obstruction and hypoxaemia. *Thorax* 1991; 46: 504-507.
- Wang RT, Li JY, Cao ZG, et al. Mean platelet volume is decreased during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2013; 18: 1244-1248.
- Steinopoulos P, Papanas N, Nena E, et al. Mean platelet volume and platelet distribution width in patients with chronic obstructive pulmonary disease: The role of comorbidities. *Angiology* 2012; 64: 535-539.

28. Biljak VR, Pancirov D, Čepelak I, et al. Platelet count, mean platelet volume and smoking status in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Platelets* 2011; 22: 466-470.
29. Maclay JD, McAllister DA, et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax* 2011; 66: 769-774.
30. Zinellu A, Paliogiannis P, Sotgiu E, et al. Platelet count and platelet indices in patients with stable and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A systemic review and meta-analysis. *COPD: J Chron Obstr Pulm Dis* 2021; 18: 231-245.
31. Harrison MT, Short P, Williamson PA, et al. Thrombocytosis is associated with increased short and long term mortality after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a role for antiplatelet therapy? *Thorax* 2014; 69: 609-615.
32. Agapakis DI, Massa EV, Hantzis I, et al. The role of mean platelet volume in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Respir Care* 2016; 61: 44-49.
33. Davi G, Basili S, Vieri M, et al. Enhanced thromboxane biosynthesis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1794-1799.
34. Muñoz-Esquerre M, Ferreiro JL, Huertas D, et al. Impact of acute exacerbations on platelet reactivity in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Internat J COPD* 2018; 13: 141-148.
35. Ferroni P, Basili S, Pulcinelli FM, et al. In vivo thrombin generation and platelet hyperactivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Platelets* 1994; 5: 276-277.
36. Polvrino F, Celli BR, et al. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? *Pulm Circ* 2018; 8: 1-18.
37. González S, Hards J, et al. The expression of adhesion molecules in cigarette smoke-induced airway obstruction. *Eur Respir J* 1996; 9: 1995-2001.
38. Cella G, Sbarai A, Mazzaro G, et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Appl Thromb Hemostas* 2001; 7: 205-208.
39. Takahashi T, Kobayashi S, Fujino N, et al. Increased circulating endothelial microparticles in COPD patients: a potential biomarker for COPD exacerbation susceptibility. *Thorax* 2012; 67: 1067-1074.
40. Polosa R, Malerba M, Cacciola RR, et al. Effect of acute exacerbations on circulating endothelial, clotting and fibrinolytic markers in COPD patients. *Intern Emerg Med* 2013; 8: 567-574.
41. Malerba M, Nardin M, Radaeli A, et al. The potential role of endothelial dysfunction and platelet activation in the development of thrombotic risk in COPD patients. *Expert Rev Hematol* 2017; 10(9): 821-832.
42. van der Vorm LN, Li L, Huskens D, et al. Acute exacerbations of COPD are associated with a prothrombotic state through platelet-monocyte complexes, endothelial activation and increased thrombin generation. *Respir Med* 2020; 171:106094. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106094
43. Vaidyula VR, Criner GJ, Grabianowski C, et al. Circulating tissue factor procoagulant activity is elevated in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thromb Res* 2009; 124: 259-261.
44. Jankowski M, Undas A, Kaczmarek P, et al. Activated factor XI and tissue factor in chronic obstructive pulmonary disease: Links with inflammation and thrombin generation. *Thromb Res* 2011; 127: 242-246.
45. Roland MA, Bhowmik A, et al. Effect of exacerbation on plasma levels of tissue factor in patients with COPD. *Blood Coag Fibrinolys* 1999; 10: 544.
46. Undas A, Jankowski M, Kaczmarek P, et al. Thrombin generation in chronic obstructive pulmonary disease: Dependence on plasma factor composition. *Thromb Res* 2011; 128: e24-e28.
47. Kyriakopoulos C, Chronis C, Papapetrou E, et al. Prothrombotic state in patients with stable COPD: an observational study. *ERJ Open Research* 2021 7: 00297-2021; doi: 10.1183/23120541.00297-2021
48. Bazzan E, Radu C, Tiné M, et al. Cross-talk between coagulation and inflammation in COPD. The role of factor XIII. *Eur Respir J* 2020; 56: 2299.
49. Szczypiorska A, Czajkowska-Malinowska M, Góralczyk B, et al. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in chronic obstructive pulmonary disease. *Folia Med Copernica* 2015; 3: 32-37.
50. Ashitani J, Mukae H, Arimura Y, et al. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Internal Med* 2002; 41: 181-185.
51. Samareh-Fekri M, Khorsani SAR, Shadkam-Farokhi M. Correlation of CRP and serum fibrinogen levels with disease severity, clinical factors and pulmonary function tests in COPD patients. *Taffanos* 2010; 9: 28-33.
52. Agale SA, Pujari VV, Chopra RK. Serum fibrinogen level in COPD patients – comparative study. *J Med Sci Clin Res* 2018; 6: 701-704.
53. Daga MK, Kumar N, Mawari G, et al. Study of prothrombotic markers in COPD. *J Adv Res Med* 2020; 7(4): 1-6.
54. Mannino DM, Tal-Singer R, Lomas DA, et al. Plasma fibrinogen as a biomarker for mortality and hospitalized exacerbations in people with COPD. *J COPD Found* 2015; 2: 23-34.
55. Polatli M, Çakir A, Cildag O, et al. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 26: 97-102.
56. Thomas BK, Yuvarajan S. Plasma fibrinogen in chronic obstructive pulmonary disease – A cross sectional study conducted in a tertiary care hospital in Puducherry, India. *J Adv Med* 2016; 14(7): 1-8.
57. Silva DR, Coelho AC, Gazzana MB, et al. D-dimer levels in stable COPD patients: A case-control study. *COPD: J Chron Obstr Pulm Dis* 2012; 9: 426-431.
58. Zhang M, Zhang J, Zhang Q, et al. D-dimer as a potential biomarker for the progression of COPD. *Clin Chim Acta* 2016; 455: 55-59.
59. Waschki B, Watz H, Holz O, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 is elevated in patients with COPD independent of metabolic and cardiovascular function. *Internat J COPD* 2017; 12: 981-987.
60. Levine PH. An acute effects of cigarette smoking on platelet function. *Circulation* 1973; 48: 619-623.
61. Tapson VF. The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 71-77.
62. Tang L, Shi S, Wan G B, et al. Effects of urban air pollution, and coagulation: a study on inpatients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med* 2021; 21: 296: 1-12.
63. Esmon CT. The interaction between inflammation and coagulation. *Br J Haematol* 2005; 131: 417-430.
64. Levi M, van der Poll T, ten Cate H. Tissue factor, infection and severe inflammation. *Seminars Thromb Hemostas* 2006; 32: 33-39.
65. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defence mechanisms. *Blood* 2019; 133: 906-918.
66. Barberà JA, Peinado VI, Santos S, et al. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 709-713.
67. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1987; 92: 639-646.
68. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res* 2019; 181: 77-83.
69. Sabit R, Thomas P, Shale DJ, et al. The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with COPD. *Chest* 2010; 138: 47-51.
70. Liu M, Hu R, Jiang X, et al. Coagulation dysfunction in patients with AECOPD and its relation to infection and hypercapnia. *J Clin Lab Anal* 2021; 35: e23733: 1-6.