

9. Streszczenie

Wstęp

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP) to rzadka postać nadciśnienia płucnego o niepoznanej w pełni etiologii i niekorzystnym rokowaniu. Rozwój TNP jest procesem złożonym i wieloczynnikowym. W patogenezie choroby coraz większą rolę przypisuje się procesom zapalnym, które inicjują, promują lub potęgują niekorzystne zmiany chorobowe zarówno lokalne jak i ogólnoustrojowe. W procesach tych biorą udział cytokiny pochodzące z komórek śródblonka, leukocytów lub płytek krwi. Rola płytek krwi nie ogranicza się do aktywacji procesów krzepnięcia (szczególnie *in situ* w mikrokrążeniu płucnym). Odgrywają one również istotną rolę w modulacji procesów zapalnych zachodzących w śródblonku i/lub warstwie mięśniowej naczyń płucnych.

Cel pracy

Celem pracy jest ocena udziału płytek krwi jako źródła cytokin wpływających na procesy zapalne występujące w patogenezie tętniczego nadciśnienia płucnego.

Metodyka

Do badania zostało włączonych 40 pacjentów (średni wiek 46.56 ± 12.14 lat, 26 kobiet) z rozpoznanym tętniczym nadciśnieniem płucnym, będących pacjentami Kliniki Kardiologii USK w Białymostku lub Oddziału Kardiologii Szpitala Wojewódzkiego w Lublinie. Grupę kontrolną stanowiła 30-osobowa populacja zdrowych ochotników (średni wiek 45.76 ± 12.16 lat, 20 kobiet) dobrana pod względem płci i wieku. Kryteria włączenia do grupy badanej: pacjenci z TNP potwierdzonym badaniem hemodynamicznym: średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej ≤ 15 mmHg. Kryteria wykluczające udział w badaniu: inne postaci nadciśnienia płucnego;

zaostrenie niewydolności serca do 3 miesięcy przed włączeniem do badania, przewlekła obturacyjna choroba płuc; choroby nowotworowe; ostry stan zapalny do 4 tygodni przed włączeniem do badania.

U wszystkich chorych przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe, wykonano pomiary antropometryczne, sześciominutowy test marszu oraz oceniono wyjściową klasę czynnościową wg WHO. W celu uniezależnienia wyników od metody pomiarowej badania wykonano przy izolacji płytek dwiema metodami. Materiałem badanym była surowica, osocze krwi (EDTA) oraz lizat płytkaowy. Do oceny stężeń cytokin zostały użyte komercyjnie dostępne gotowe zestawy odczynnikowe (ELISA (ang. enzyme linked immunosorbent assay)). Została wykonana analiza stężeń: sTWEAK, selektyny P, receptora interleukiny 6 (sIL-6R), IL-6, CXCL12 (SDF1).

Wyniki

- Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym mają podobne stężenie krążącego w osoczu sTWEAK i selektyny P jak osoby zdrowe, ale istotnie statystycznie niższe stężenie powyższych cytokin w płytach krwi.
- Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym mają istotnie statystycznie większe stężenie IL-6, sIL-6R i SDF-1 w płytach krwi oraz w osoczu niż osoby zdrowe.
- Stężenie cytokin sTWEAK i SDF-1 w płytach krwi ma wpływ na rokowanie pacjentów z TNP.

Wnioski

- Płytki krwi są źródłem cytokin wpływających na procesy zapalne u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

- Zmieniona zawartość sTWEAK i SDF-1 w płytach krwi pacjentów z TNP przekłada się na zmienioną biodostępność tych cytokin np. w miejscu uszkodzenia śródblonka płucnego
- Dokładny patomechanizm wpływu poszczególnym cytokin na rozwój i przebieg TNP wymaga dalszych badań

10. Summary

Introduction

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare form of pulmonary hypertension with unfavourable prognosis and not-fully established aetiology. The development of PAH is a multifactorial process. Inflammatory processes could play an important role in the pathogenesis of the disease. Cytokines released from endothelial cells, leukocytes or platelets are involved in these process. The role of platelets is not limited to the activation of coagulation (especially *in situ* in pulmonary microcirculation). We hypothesized that they also play an important role in the modulation of inflammatory processes in the endothelium and / or the smooth muscle layer of pulmonary vessels by maintaining bioavailability of various cytokines.

Aim

The aim of the study is to assess the contribution of platelets as a source of cytokines affecting inflammatory processes in pulmonary arterial hypertension.

Methods

We enrolled 40 stable, adult patients (mean age 46.56 ± 12.14 years, 26 women) diagnosed with pulmonary arterial hypertension, who are treated in Department of Cardiology, Medical

University of Białystok, Poland or Department of Cardiology, Cardinal Wyszyński Hospital in Lublin, Poland. A diagnosis of pre-capillary pulmonary hypertension (PH) was confirmed by right heart catheterization [mean pulmonary artery pressure (mPAP) \geq 25 mmHg, pulmonary artery wedge pressure (PAWP) \leq 15 mmHg] and the use of an algorithm that included perfusion lung scan, echocardiography, respiratory function tests, computed tomography to rule out secondary PH causes according to European guidelines. The exclusion criteria were: patients in IV WHO class, group II, III, IV, V of pulmonary hypertension, Eisenmenger physiology, PAH associated with prevalent systemic-to-pulmonary shunts due to moderate to large defects (according to European guidelines), acute infection, malignancy process, corticosteroid treatment at the time of the study.

Control group consisted of 30 healthy volunteers matched for age and sex (mean age 45.76 \pm 12.16 years, 20 women). During the baseline evaluation all subjects had performed physical examination, six-minute walk test, laboratory tests for example serum B-type natriuretic peptide (BNP), morphology, renal function parameters.

To avoid procedural bias, in each group we employed different protocols for platelet isolation. We assessed plasma and platelet lysate concentrations of sTWEAK, P-selectin, IL-6, interleukin-6 receptor (sIL-6R), and CXCL12 (SDF1).

Results

- Patients with PAH have similar plasma concentrations of sTWEAK and P-selectin as healthy controls, but significantly lower concentrations of these cytokines in platelets.
- Patients PAH have significantly higher concentrations of IL-6, sIL-6R and SDF-1 in platelets and plasma than healthy controls.

- Higher content of SDF-1 or lower of sTWEAK in platelets is associated with poorer prognosis.

Conclusions

- Platelets are a source of cytokines affecting inflammation processes in pulmonary arterial hypertension.
- The altered content of sTWEAK and SDF-1 in platelets of PAH patients may impact on bioavailability of these cytokines, especially at the site of pulmonary endothelium damage.
- The exact pathomechanism of the influence of particular cytokines on the development and progression of PAH requires further studies.

