

1. STRESZCZENIE

Wstęp

Ostra zatorowość płucna (OZP) jest jedną z głównych przyczyn śmiertelności, zachorowalności i hospitalizacji w Europie. W 30–40% przypadków OZP nie można ustalić jej przyczyny (idiopatyczna lub niesprowokowana OZP). Obecnie metabolomika staje się ważną częścią badań klinicznych. Może pomóc w zrozumieniu patofizjologii chorób oraz doprowadzić do znalezienia nowych biomarkerów diagnostycznych oraz prognostycznych. Do tej pory nie przeprowadzono badań w populacji pacjentów z OZP, z zastosowaniem tradycyjnych metod (opartych na danych klinicznych i badaniach dodatkowych) w połączeniu z metodami metabolomicznymi jaką jest tzw. „metaboliczny odcisk palca”.

Cel

Ocena czynników związanych z wystąpieniem OZP oraz wpływających na rokowanie pacjentów z OZP przy użyciu metod tradycyjnych oraz „metabolomicznego odcisku palca”. Poszukiwanie różnic w profilu osoczowych metabolitów u pacjentów z OZP w porównaniu do grupy kontrolnej celem lepszego zrozumienia patofizjologii choroby. Wskazanie osoczowych metabolitów różnicujących pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej zatorowości płucnej od osób z grupy kontrolnej, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z idiopatyczną OZP, celem wskazania nowych potencjalnych markerów diagnostycznych i prognostycznych dla OZP.

Metody

Przeprowadzono prospektywną analizę metabolomiczną osocza 36 pacjentów, hospitalizowanych w Klinice Kardiologii (z pierwszym epizodem OZP, potwierdzonym w angio-CT, leczonych heparyną o niskiej masie cząsteczkowej (LMWH, enoksaparyną). Grupę kontrolną stanowili dobrani pod względem wieku, płci i BMI zdrowi wolontariusze, u których podano enoksaparynę, celem wykluczenia efektu leku. Analizy zostały przeprowadzone przy użyciu komplementarnych platform analitycznych: LC-QTOF-MS i GC-MS. Oceniano i porównywano metabolom zdrowych kontroli przed i po podaniu enoksaparyny, pacjentów z OZP względem kontroli po podaniu enoksaparyny, w podgrupach pacjentów z idiopatyczną OZP i nieidiopatyczną, oraz u pacjentów z ZZG i bez niej względem kontroli.

Wyniki

Wyniki analizy tradycyjnej wykazały istotnie wyższe stężenie d-dimerów, a z cech echokardiograficznych obniżone wartości TAPSE u pacjentów z idiopatyczną OZP w porównaniu do pacjentów z nieidiopatyczną OZP. Pacjenci z OZP i ZZG charakteryzowali się niższym stężeniem cholesterolu całkowitego, LDL, większym wymiarem prawej komory oraz ŻGD w ocenie echokardiograficznej. Przy użyciu metody „metabolomicznego odcisku palca” identyfikowano 105 znacząco zmienionych metabolitów, a statystyki wielowymiarowe potwierdziły wyraźną separację między badanymi grupami. Diagramy Venna wykazały związki wspólne oraz różnicujące dla konkretnych porównań. Zaobserwowano istotne zmiany w poziomie acylkarnityn, fosfolipidów, aminokwasów, kwasów tłuszczowych i ich amidów oraz sfingolipidów. Komplementarna analiza profilu metabolicznego pacjentów z OZP względem zdrowej kontroli, wykazała, że zmianie podlegały związki należące przede wszystkim do klasy glycero- i lizoglycerofosfocholin, lizoglycerofosfoetanolamin, karnityn, kwasów tłuszczowych, aminokwasów i sfingozyn. W analizie szlaków metabolicznych pacjentów z OZP względem zdrowych kontroli główną rolę odgrywał metabolizm glycerofosfolipidów. Tylko w analizie szlaków metabolicznych pacjentów z idiopatyczną OZP istotny udział miał metabolizm sfingolipidów. Zmiany zachodzące w profilu metabolomicznym zdrowych kontroli po podaniu enoksaparyny były przeciwstawne do tych występujących u pacjentów z OZP. Redukcją stężenia lizofosfatydylocholin i lizofosfatydyloetanolamin długołańcuchowych nasyconych, wiązała się z większym upośledzeniem funkcji RV oraz większym ryzykiem wczesnego zgonu u pacjentów z OZP względem zdrowych kontroli.

Wnioski

1. Niniejsza praca stanowi pierwszą w piśmiennictwie próbę kompleksowej charakterystyki pacjentów z OZP przy użyciu metod tradycyjnych oraz metabolomicznych.
2. Komplementarna analiza przy użyciu „metabolomicznego odcisku palca” wykazała istotne różnice w profilu metabolicznym pacjentów z OZP względem zdrowej kontroli.
3. Wyżej wymienione zmiany znajdują swoje wyjaśnienie w procesach patofizjologicznych zachodzących w OZP. Dotyczyły one hipoksji, metabolizmu energetycznego, metabolizmu lipidów oraz przekazywania sygnałów i informacji genetycznej.
4. Nie zmiany zachodzące w stężeniu pojedynczych metabolitów, a cały ich zbiór ujęty w szlakach metabolicznych najlepiej różnicował porównywane grupy pacjentów z OZP i zdrowych kontroli, pacjentów z idiopatyczną OZP względem pacjentów nieidiopatycznych oraz chorych z ZZG i bez niej.
5. W niniejszej pracy, po raz pierwszy opisano zmiany zachodzące w profilu metabolomicznym zdrowych kontroli po podaniu enoksaparyny. Były one przeciwstawne do tych występujących u pacjentów z OZP.
6. Zmiany zachodzące na poziomie szlaków metabolicznych wydają się mieć znaczenie diagnostyczne oraz prognostyczne w populacji pacjentów z OZP.
7. Mała liczebność zgonów w badanej grupie, nie pozwoliła na przeprowadzenia wiarygodnej analizy przeżycia. O rokowaniu pacjentów z OZP można wnioskować pośrednio, na podstawie zastosowanych skal ryzyka wczesnego zgonu i przeżycia (sPESI).
8. Wyniki przedstawionej analizy metabolomicznej są zachęcające, wymagają jednak potwierdzenia oraz walidacji w badaniu przeprowadzonym na większej grupie chorych