

Zaburzenia hemostazy w astmie i w skurczu oskrzeli indukowanym wysiłkiem

Haemostatic abnormalities in asthma and exercise-induced bronchoconstriction

MATEUSZ ŁUKASZYK¹, EWELINA ŁUKASZYK¹, ZIEMOWIT ZIĘTKOWSKI², ANNA BODZENTA-ŁUKASZYK²

¹ Studia Doktoranckie, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

² Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Streszczenie

Badania ostatnich lat wskazują, że w astmie proces zapalny w ścianie oskrzeli związany jest z aktywacją układu krzepnięcia. Płytki krwi, najmniejsze i bezjądrowe elementy morfotyczne krwi, nie są wyłącznie składową hemostazy. Biorą również udział w procesie zapalenia alergicznego. Głównym tematem artykułu jest omówienie udziału układu krzepnięcia i płytek krwi w procesie zapalenia i przebudowy dróg oddechowych w astmie i skurczu oskrzeli indukowanym wysiłkiem.

Słowa kluczowe: *kluczowe: układ krzepnięcia, funkcja płytek krwi, astma, skurcz oskrzeli indukowany wysiłkiem*

Summary

The recent data suggest that the asthma inflammation process located in the bronchi closely correlates with activation of the coagulation system. Blood platelets, the smallest and anucleated morphotic constituents of blood, are not merely an element of haemostasis. The platelets are also involved in allergic inflammation. In this article we discuss the role of the blood coagulation system and blood platelets in asthmatic inflammation and remodeling as well as in exercise-induced bronchoconstriction.

Keywords: *coagulation system, platelet function, asthma, exercise-induced bronchoconstriction*

© Alergia Astma Immunologia 2014, 19 (3): 130-134

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 28.08.2014

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr Mateusz Łukaszyk

Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych UM w Białymstoku
15-276 Białystok
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24
Tel. 85 7468373, fax 85 7468509
e-mail: mlukaszyk@gmail.com

Wstęp

Astma jest przewlekłą, heterogenną chorobą zapalną dróg oddechowych. Przewlekłe zapalenie jest ściśle powiązane z przebudową ściany oskrzeli i charakteryzuje się: aktywacją i dysfunkcją nabłonka, zwiększoną liczbą komórek zapalnych naciekających błonę śluzową oskrzeli, aktywacją fibroblastów, hipertrofią i hiperplazją komórek mięśni gładkich, powiększeniem gruczołów śluzowych, pogrubieniem błony podstawnej oraz zmianami w mikrokrążeniu z aktywacją komórek śródbłonka. W błonie śluzowej dróg oddechowych dochodzi do akumulacji komórek zapalnych, głównie eozynofiliów i komórek T o typie Th2. Obserwuje się również zwiększoną liczbę makrofagów, komórek tucznych, neutrofilów, bazofilów i płytek krwi [1-3]. Badania ostatnich lat wskazują, że w astmie proces zapalny w ścianie oskrzeli związany jest z aktywacją układu krzepnięcia [4-5]. Trombina, powstająca z nieczynnego proenzymu protrombiny, odgrywa istotną rolę w regulacji nie tylko produkcji mucyny, składnika śluzu, w górnych drogach oddechowych, ale także alergicznej reakcji zapalnej [6]. Płytki krwi, najmniejsze i bezjądrowe elementy morfotyczne krwi, nie są wyłącznie elementem hemostazy. Dzięki licznym białkom powierzchniowym i mediatorom procesu zapalnego, ma-

gazynowanym w ziarnistościach wewnątrzpłytkowych, biorą również udział w procesie zapalenia alergicznego [7-8]. Głównym tematem obecnego artykułu będzie omówienie udziału układu krzepnięcia i płytek krwi w procesie zapalenia i przebudowy dróg oddechowych w astmie i skurczu oskrzeli indukowanym wysiłkiem.

Udział układu krzepnięcia w procesie zapalenia i przebudowy dróg oddechowych u chorych z astmą

Aktywacja układu krzepnięcia polega na zamianie rozpuszczalnego białka osocza – fibrynogenu w białko fazy stałej – fibrynę. Jest to proces niezbędny w stabilizacji czopu płytkowego, który powstaje w miejscu uszkodzenia ściany naczynia. W tym procesie biorą udział różne czynniki krzepnięcia, tj. białka osocza, czynnik tkankowy (ang. *tissue factor*, TF) zawarty w błonach komórkowych, fosfolipidy błon komórkowych i jony wapniowe. Mechanizmy procesu krzepnięcia są ściśle powiązane z hemostazą płytkową. W procesie aktywacji układu krzepnięcia jest konieczny również udział trombiny. Pojawienie się aktywnej trombiny uruchamia mechanizmy antykoagulacyjne. Zahamowanie kaskady krzepnięcia oraz aktywacja układu fibrynolizy za-

pobiega nadmiernemu gromadzeniu się złogów włóknika w trakcie fizjologicznej odpowiedzi hemostatycznej [1,9]. Aktywacja układu krzepnięcia zachodzi w chorobach układu oddechowego oraz schorzeniach o podłożu alergicznym [10,11]. Badania Gabazza i wsp. wykazały zwiększone stężenie trombiny w płwocinie indukowanej uzyskanej od chorych z astmą w porównaniu z grupą osób zdrowych. R-hirudyna w sposób istotny hamowała tę aktywność, co wskazywało na udział trombiny w tym procesie [12]. Przeprowadzone w roku 2008 badania grupy japońskiej – Shimusu i wsp., potwierdziły aktywację układu krzepnięcia oraz istotną rolę trombiny w grupie chorych z alergicznym nieżytem nosa. Autorzy wykazali istotny wzrost stężenia trombiny w wydzielinie z nosa po prowokacji alergenowej u chorych z alergicznym nieżytem nosa [6]. Sugerowanym mechanizmem działania trombiny na proliferację i przerost mięśni gładkich oskrzeli jest jej bezpośrednie oddziaływanie na swoisty receptor PAR-1 (ang. *protease activated receptor-1*) zlokalizowany na błonie komórkowej mięśni gładkich oskrzeli. Wykazano również, że trombina działając poprzez receptor PAR-1 może transaktywować receptor dla czynnika wzrostu naskórka (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR), który nasila proliferację mięśni gładkich [13]. Prowokacja alergenowa, wykonana u chorych z astmą, powodowała istotny wzrost stężenia trombiny i kompleksów trombina-anty-trombina (TAT) w płwocinie indukowanej oraz płynie uzyskanym z płukania oskrzelowo-płucnego (BAL) w badanej grupie chorych. Stężenie trombiny w BAL-u korelowało ze stopniem procesu zapalnego. Badania te potwierdzają istnienie tzw. miejscowej aktywacji układu krzepnięcia u chorych z astmą [14,15]. Dokładny mechanizm aktywacji układu krzepnięcia nie został dotychczas wyjaśniony. Nadal dyskutuje się nad rolą kluczowego mediatora aktywującego kaskadę krzepnięcia krwi – czynnika tkankowego, którego źródłem są komórki nabłonka, śródbłonka, mięśnie gładkie i makrofagi, w procesie aktywacji układu krzepnięcia. Wykazano w grupie chorych z astmą ciężką istotny wzrost poziomu TF w płwocinie indukowanej w porównaniu z grupą pacjentów z astmą umiarkowaną i osobami zdrowymi. Poziom TF korelował dodatnio z liczbą eozynofiliów [16]. Monocyty i makrofagi biorą istotny udział w procesach zapalenia alergicznego, włóknienia i fibrylizacji. Monocyty i komórki śródbłonka wykazują indukowalną ekspresję TF. W monocytach oraz w komórkach śródbłonka TF jest syntetyzowany i ulega ekspresji po pobudzeniu tych komórek przez prozapalne cytokiny, czynniki wzrostu, kompleksy immunologiczne i endotoksynę bakteryjną. Aktywność TF jest regulowana przez jego fizjologiczny inhibitor, jakim jest inhibitor zewnątrzopodnej drogi krzepnięcia krwi (ang. *tissue factor pathway inhibitor*, TFPI). Badania przeprowadzone przez Kemonę-Chętnik i wsp. wykazały u chorych z astmą lekką lub umiarkowaną, dotychczas nie leczonych, istotny wzrost stężenia TF we krwi obwodowej w porównaniu z grupą kontrolną. U pacjentów w czasie swoistej próby prowokacyjnej, reagujących tylko fazą wczesną reakcji alergicznej, stężenie TF wzrastało, a następnie ulegało obniżeniu, osiągając w ciągu 24 godzin stężenie wyjściowe. Natomiast w grupie pacjentów reagujących dwufazowo (faza wczesna i późna) stężenie TF rosło w trakcie fazy wczesnej reakcji alergicznej, w fazie późnej ulegało zmniejszeniu poniżej wartości wyj-

ściowych, a 24 godziny po rozpoczęciu próby prowokacyjnej ponownie wzrastało. Wykazano również statystycznie wyższe stężenia TFPI u chorych z astmą reagujących zarówno fazą wczesną, jak i późną w porównaniu z grupą kontrolną [17]. Kolejne badania przeprowadzone przez Kucharewicz i wsp. wykazały istotny wzrost stężenia TF u chorych z astmą uczulonych na alergeny roztoczy kurzu domowego w porównaniu grupą kontrolną. Stężenie TF wzrastało w trakcie dooskrzelowego testu prowokacyjnego oraz 24 godziny po rozpoczęciu badania. Ekspresja TF na monocytach w grupie kontrolnej oraz u chorych uczulonych na roztocze kurzu domowego była porównywalna. Natomiast ekspresja TF w trakcie dooskrzelowej próby prowokacyjnej ulegała istotnemu wzrostowi, a podwyższone wartości utrzymywały się 24 godziny od początku badania [18]. Wzrost stężenia TF u chorych z astmą w porównaniu do grupy kontrolnej oraz wzrost ekspresji TF w trakcie dooskrzelowego testu prowokacyjnego wskazują na aktywację procesu krzepnięcia w przebiegu astmy. Pojawienie się aktywnej trombiny uruchamia mechanizmy antykoagulacyjne. Wśród inhibitorów procesu krzepnięcia główną rolę przypisuje się antytrombinie III (AT III), wiążącej i inaktywującej trombinę i czynniki krzepnięcia XIa, IXa i Xa oraz białkom C i S. Związanie się trombiny z jej receptorem naczyniowym – trombomoduliną aktywuje białko C i na tej drodze hamuje czynniki krzepnięcia VIIa, VIIIa oraz nasila fibrylizację neutralizując inhibitor aktywatora plazminogenu-1 (ang. *plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1). Obserwowane zatem w przewlekłych reakcjach zapalnych złogi włóknika mogą być efektem z jednej strony aktywacji kaskady krzepnięcia, a z drugiej zaś niewystarczającej aktywacji układu fibrynolitycznego [1,9]. Wykazano w płwocinie indukowanej chorych z astmą obniżone wartości kompleksu aktywowanego białka C (APC) i trombiny (APC/trombina), co wskazuje na defekt aktywacji białka C i zaburzenia równowagi pomiędzy układem krzepnięcia a układem antykoagulacyjnym białka C [19]. Fibrylizacja, czyli rozpuszczanie zakrzepu, zachodzi pod wpływem enzymów proteolitycznych osocza i komórek. Główny enzym fibrynolityczny osocza – plazmina, powstaje z plazminogenu pod wpływem aktywatorów plazminogenu – tkankowego i urokinazowego (ang. *tissue plasminogen activator*, t-PA i *urokinase plasminogen activator*, u-PA). Dwa główne inhibitory aktywatorów plazminogenu, tj. PAI-1 i PAI-2, białka wytwarzane w komórkach wątroby, śródbłonka i megakariocytach oraz inhibitor fibrylizacji aktywowany przez trombinę (ang. *thrombin activable fibrynolysis inhibitor*, TAFI), regulują proces fibrylizacji [9,20]. Stwierdzono w grupie chorych z astmą łagodną lub umiarkowaną, dotychczas nie leczonych, poddanych swoistej próbie prowokacyjnej, którzy reagowali dwufazowo, tj. fazą wczesną i późną reakcji alergicznej, istotnie statystyczny wzrost osoczonego stężenia oraz aktywację TAFI w porównaniu z grupą kontrolną [21]. Również badania Kowal i wsp. wykazały podwyższony poziom PAI-1 w osoczu chorych z astmą alergiczną, uczulonych na alergeny roztoczy kurzu domowego, u których wykazano istotną reakcję bronchospastyczną w odpowiedzi na prowokację swoistym alergenem w porównaniu z osobami zdrowymi. Podwyższone pod wpływem prowokacji alergicznej stężenie PAI-1 w osoczu korelowało ze stopniem nieswoistej reaktywności [22]. Kolejne badania Kowal i wsp.

przeprowadzone w grupie chorych z astmą alergiczną uczulonych na alergeny roztoczu kurzu domowego, u których wykazano istotną reakcję bronchospastyczną, wykazało wyższe stężenia PAI-1 i u-PA w płwocinie indukowanej u w/w chorych w porównaniu z osobami zdrowymi. Stężenie PAI-1 w płwocinie indukowanej korelowało ze stopniem nadreaktywności oskrzeli oraz parametrami spirometrycznymi [23]. Interesujące wyniki uzyskali Brims i wsp., wykazując u chorych z astmą ciężką istotne obniżenie parametrów fibrynolizy, tj. tPA, PAI-1 i TAFI po terapii wziewnymi steroidami. Autorzy cytowanej pracy uważają, że defekt powstawania fibryny/wzrost degradacji fibryny może odgrywać istotną rolę w patogenezie astmy, a terapia steroidami wziewnymi może mieć korzystny efekt [16]. Aktywacja układu krzepnięcia zatem w sposób istotny może modulować przebieg alergicznego zapalenia oraz powodować nieodwracalną przebudowę dróg oddechowych z upośledzeniem ich funkcji [24-25].

Rola płytek krwi w astmie

Aktywacja osoczowego układu krzepnięcia związana jest zawsze z aktywacją funkcji płytek krwi. Dane literaturowe wskazują na aktywny udział płytek krwi w patogenezie astmy. Jednakże istnieje wiele sprzecznych doniesień dotyczących ich funkcji w przebiegu tego schorzenia. Związane jest to z dużą różnorodnością fenotypów astmy, stopniem zaawansowania choroby, jak również stosowaniem różnych metod oceny funkcji płytek krwi [8,26-28]. Astmę charakteryzuje stan zapalny błony śluzowej oskrzeli. W obrazie histopatologicznym błony śluzowej oskrzeli u tych chorych dominują aktywowane komórki tuczne, eozynofile, limfocyty T, a także płytki krwi [29]. Na powierzchni płytek krwi stwierdzono receptory o niskim i wysokim powinowactwie dla IgE – FcεRII i FcεRI oraz dla IgG, które mogą wiązać odpowiednie immunoglobuliny [30,31]. Stwierdzono, że u chorych z astmą ilość płytek wiążących IgE wzrasta do 50% w porównaniu z grupą osób zdrowych [32]. Beasley i wsp. wykazali zwiększone gromadzenie się płytek w naczyniach oskrzeli po prowokacji swoistym alergenem [33]. Kowal i wsp. stwierdzili, że u chorych z astmą alergiczną, po prowokacji alergenowej, obserwuje się istotny wzrost stężeń osoczowej P-selektyny, β-tromboglobuliny (ang. *β-thromboglobulin*, β-TG) i czynnika płytkowego-4 (ang. *platelet factor-4*, PF-4), uznanych wskaźników aktywacji i destrukcji płytek krwi *in vivo* oraz rozpuszczalnego ligandu CD40, którego głównym źródłem są płytki krwi [34,35]. Badania doświadczalne, przeprowadzone na myszach, potwierdziły udział płytek krwi, zarówno we wczesnej, jak i późnej fazie natychmiastowej reakcji nadwrażliwości [36]. Płytki mogą aktywnie uczestniczyć w procesie zapalenia alergicznego i przebudowy dróg oddechowych. Kemon-Chętnik i wsp. stwierdzili w grupie pacjentów z astmą alergiczną w porównaniu z osobami zdrowymi większą liczbę płytek retikularnych, co wskazuje na wzmożony proces megakariocytopoezy [37]. Interesujące wyniki badań zostały opublikowane przez Sun i wsp. w roku 2014 [38]. Autorzy wykorzystali rutynowo stosowany w klinice parametr średniej objętości płytek krwi (ang. *mean platelet volume*, MPV), uznany wskaźnik wczesnej aktywacji płytek krwi i wykazali, że chorzy z astmą w stabilnym okresie choroby mają

niższy MPV w porównaniu z osobami zdrowymi. MPV był bardziej obniżony u pacjentów w okresie zaostrzenia choroby w porównaniu z grupą chorych w okresie stabilnym. Wyniki sugerują, że niższy poziom MPV związany jest z zużyciem płytek aktywnych lub tzw. dużych płytek (ang. *large platelets*) w czasie procesu zapalnego. Natomiast Duarte i wsp. zaproponowali nowy parametr oceny funkcji płytek krwi – krążące mikrocząsteczki płytkowe (ang. *platelet microparticles*, PMPs), małe fragmenty uwalniane z elementów komórkowych za pomocą chemicznej lub fizycznej aktywacji, np. siły ścinania (ang. *shear stress*), bezpośrednie uszkodzenie lub proces apoptozy [39,40]. Wykazano, że poziom krążących mikrocząstek płytkowych, ocenianych za pomocą cytometrii przepływowej (CD31+/42b+ lub CD31+/42b+/AnV+), był istotnie podwyższony u chorych z astmą. Autorzy uważają, że ten parametr może być wykorzystany w dalszych badaniach dotyczących patogenezy astmy i roli płytek krwi w tym procesie chorobowym [39]. Płytki krwi są źródłem wielu mediatorów zapalnych, specyficznych cytokin – PF-4, RANTES (ang. *Regulated upon Activation Normal T-cells*), zasadowe białko płytkowe, peptyd aktywujący neutrofile, PAF, selektyna P, płytkowe czynniki wzrostu. Johansson i wsp. zaobserwowali powiązanie pomiędzy aktywacją β1-integriny eozynofilowej i funkcją płytek krwi, ocenianą poziomem PF-4 i sugerują istotny udział płytek krwi w patogenezie astmy [41]. Przedstawione dane z piśmiennictwa wskazują, że płytki krwi chorych z astmą odgrywają ważną rolę w rozwoju alergicznego zapalenia oraz w patogenezie astmy, co wymaga jednak dalszych badań [4,7,27,42,43].

Układ krzepnięcia i funkcja płytek krwi w skurczu oskrzeli indukowanym wysiłkiem

U większości chorych na astmę, ale również u osób bez astmy, wysiłek fizyczny może powodować wystąpienie lub nasilenie objawów astmy, które określamy wg wytycznych *American Thoracic Society*, skurczem oskrzeli indukowanym wysiłkiem fizycznym [44]. Objaw ten występuje u wielu chorych nieleczonych. Może być również traktowany jako brak optymalnej kontroli astmy. Wyniki badań dotyczące wpływu wysiłku na układ krzepnięcia i funkcję płytek krwi uwzględniają 2 rodzaje wysiłku, tj. intensywny (ang. *strenuous*) i systematyczny wysiłek (ang. *exercise training*). W latach 90-tych XX wieku opublikowano wiele badań dotyczących wpływu intensywnego wysiłku na funkcję układu krzepnięcia. Wysiłek wywoływał u zdrowych ochotników istotne skrócenie czasów krzepnięcia, częściowo aktywowanej trombolastyny (APTT), trombinowego i protrombinowego, jak również wzrost aktywności czynnika VIII, wzrost/spadek stężenia osoczowego fibrynogenu, wzrost stężenia fragmentów 1+2 protrombiny (F1+2), uznanego markera generacji trombiny, oraz TAT [45-48]. Uważa się, że intensywny wysiłek wywołuje tzw. stan nadkrzepliwości, szczególnie u osób w wieku podeszłym [49,50]. Natomiast niewiele jest prac dotyczących wpływu systematycznego wysiłku na proces hemostazy. Nie stwierdzono istotnych zmian w ocenianych parametrach układu hemostazy u osób systematycznie trenujących. Interesujące są wyniki de Geus i wsp., którzy wykazali obniżenie aktywności PAI-1 dopiero po 8 miesiącach systematycznego treningu [51].

Całkowicie odmienne są wyniki badań dotyczące wpływu wysiłku na układ hemostazy u pacjentów po zawale mięśnia sercowego, otyłych, z cukrzycą [45]. Nie jest to jednak tematem tego opracowania. Znany jest wpływ wysiłku fizycznego na funkcję płytek krwi. Podczas wysiłku dochodzi do ich aktywacji i uwalniania z ziarnistości specyficznych dla płytek wskaźników i mediatorów uczestniczących w rozwoju procesu zapalnego [45,52]. Intensywny, krótki wysiłek wywołuje istotny wzrost liczby płytek krwi, nie tylko u osób zdrowych, ale również u pacjentów po splenektomii [53-54]. Wyniki dotyczące wpływu wysiłku, zarówno systematycznego, jak i intensywnego, na funkcję płytek krwi u osób zdrowych są niejednoznaczne. Obserwowano aktywację funkcji płytek krwi, tj. wzrost ekspresji P-selektyny, agregacji płytek krwi i uwalniania z ziarnistości płytkowych PF-4 i β -TG u osób po przebiegnięciu maratonu lub u triatlonistów [55]. Systematyczny wysiłek u młodych mężczyzn i kobiet powodował natomiast zahamowanie funkcji płytek krwi, tj. obniżenie adhezji i hamowanie agregacji płytek krwi [56-57]. Regularny wysiłek może zmniejszać ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych i zapobiegać schorzeniom sercowo-naczyniowym poprzez uwalniania tlenu azotu, silnego mediatora o właściwościach hamowania funkcji płytek krwi [56-57]. Wysiłek fizyczny należy do czynników najczęściej wywołujących napady duszności u chorych na astmę. Problem skurczu oskrzeli indukowanego wysiłkiem dotyczy dzieci, młodzieży, aktywnych fizycznie i zawodowo dorosłych pacjentów, często prowadzi do ograniczenia aktywności fizycznej, zawodowej i uprawiania sportu. Patogeneza skurczu oskrzeli indukowanego wysiłkiem u chorych na astmę związana jest z nasileniem procesu zapalnego charakterystycznego dla astmy. Ziętkowski i wsp. przeprowadzili szereg badań mających na celu ocenę nie tylko funkcji śródbłonna naczyniowego, ale również funkcji płytek krwi u chorych z astmą, u których wystąpił skurcz oskrzeli indukowany wysiłkiem. Badania wykonano w grupach chorych z astmą przewlekłą lekką, alergiczną. Do badań kwalifikowano pacjentów w stabilnym okresie choroby. Chorzy na astmą, jak również zdrowi ochotnicy, mieli wykonywany spirometryczny test wysiłkowy na cykloergometrze rowerowym. Test trwał 8-10 minut. Wykazano istotny wzrost stę-

żenia P-selektyny 15 minut po zakończeniu wysiłku i jej normalizację po 60 minutach, u pacjentów z astmą, u których wystąpił skurcz oskrzeli indukowany wysiłkiem [58]. Ligand CD40 (CD40L, CD154) jest cząsteczką z nadrodziny TNF (ang. *tumor necrosis factor*). Interakcja CD40/CD40L pełni istotną rolę w regulacji odpowiedzi humoralnej i komórkowej, jak również rozwoju związanego z astmą procesu zapalnego na terenie oskrzeli. Ekspresję CD40L opisano nie tylko na komórkach śródbłonna, makrofagach, bazofilach, eozynofilach, ale również na płytkach krwi. Stwierdzono istotnie statystycznie wyższe wartości rozpuszczalnej formy ligandu CD40 u chorych z astmą 30 minut po wysiłku, które korelowały z podwyższonym stężeniem tlenu azotu w powietrzu wydychanym. Uzyskane wyniki sugerują, że płytki krwi aktywowane wysiłkiem są ważnym źródłem sCD40L. Analogicznych zmian nie obserwowano u chorych z astmą, u których nie wystąpił skurcz oskrzeli indukowany wysiłkiem [59]. Bardzo interesujące wyniki uzyskano oceniając funkcję płytek krwi u chorych z astmą poddanych wysiłkowi fizycznemu. Stwierdzono bowiem u chorych z astmą, u których wystąpił skurcz oskrzeli indukowany wysiłkiem, istotny wzrost stężeń RANTES i β -TG, utrzymujący się 24 godziny po wysiłku. Były to pierwsze doniesienia potwierdzające znaczenie chemokin uwalnianych w czasie powysiłkowej aktywacji płytek krwi [60]. Podsumowując powyższe wyniki badań Ziętkowskiego i wsp. można stwierdzić, że wysiłek u chorych z astmą alergiczną wywołuje aktywację płytek krwi związaną z uwalnianiem szeregu istotnych w rozwoju procesu zapalnego mediatorów.

Podsumowanie

Aktywacja układu krzepnięcia i funkcji płytek krwi w istotny sposób wpływa na proces zapalny w astmie. Natomiast brak jednoznacznych wyników badań dotyczących wpływu wysiłku fizycznego na układ hemostazy wymaga dalszych badań. Być może wprowadzenie szeregu nowoczesnych metod oceniających funkcję płytek krwi, takich, jak cytometria przepływowa oraz zastosowanie ich w ściśle zdefiniowanej grupie chorych pozwoli wyjaśnić istniejące rozbieżności.

Piśmiennictwo

1. Kowal K, Kemon-Chętnik I, Kucharewicz I i wsp. Układ krzepnięcia w zapalnych chorobach płuc. *Pol Arch Med Wewn* 2003; CX: 775-81.
2. Apter AJ. Advances in adult asthma diagnosis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 49-56.
3. Pavord ID, Wardlaw AJ. The A to E of airway disease. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 62-7.
4. de Boer JD, Majoor CJ, van't Veer C i wsp. Asthma and coagulation. *Blood* 2012; 19: 3236-44.
5. Phimister EG. Asthma and coagulation. *N Engl J Med* 2013; 369: 1964-6.
6. Shimizu S, Shimizu T, Morser J i wsp. Role of the coagulation system in allergic inflammation in the upper airways. *Clin Immunol* 2008; 129: 365-71.
7. Page C, Pitchford S. Platelets and allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 901-13.
8. Bodzenta-Łukaszyk A, Kowal K, Pampuch A. Rola płytek w alergicznej reakcji zapalnej. *Przegląd Lekarski* 2002; 59: 903-6.
9. Jędrzejczak WW, Zawilska K. Choroby układu krwiotwórczego. *Fizjologia. (w) Choroby wewnętrzne. Szczekliki A (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków* 2012: 1529-37.
10. Matthay MA, Clements JA. Coagulation-dependent mechanisms and asthma. *J Clin Invest* 2004; 114: 20-3.
11. Reed CE, Kita H. The role of protease activation of inflammation in allergic respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 997-1008.
12. Gabazza EC, Taguchi O, Tamaki S i wsp. Thrombin in the airways of asthmatic patients. *Lung* 1999; 177: 253-62.
13. Vazquez-Juarez E, Ramos-Mandujano G, Lezama RA i wsp. Thrombin increases hypoosmotic taurine efflux and accelerates ICI-swelling and RDV in 3T3 fibroblasts by asrc-dependent EGFR transactivation. *Pflugers Arch* 2008; 455: 859-72.
14. Schouten M, van de Pol MA, Levi M i wsp. Early activation of coagulation after allergen challenge in patients with allergic asthma. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1592-4.

15. Wagers SS, Norton RJ, Rinaldi LM i wsp. Extravascular fibrin, plasminogen activator, plasminogen activator inhibitors, and airway hyperresponsiveness. *J Clin Invest* 2004; 114: 104-11.
16. Brims JH, Chauhan AJ, Higgins BR i wsp. Coagulation factors in the airways in moderate and severe asthma and the effect of inhaled steroids. *Thorax* 2009; 64: 1037-43.
17. Kemon-Chętnik I, Bodzenta-Łukaszyk A, Kucharewicz I i wsp. Czynniki tkankowe i inhibitor zewnątrzoprodnej drogi krzepnięcia w czasie swoistej próby prowokacyjnej u chorych z astmą alergiczną. *Przeegląd Lekarski* 2005; 62: 98-101.
18. Kucharewicz I, Kowal K, Moniuszko M i wsp. Ekspresja czynnika tkankowego u chorych z astmą alergiczną uczulonych na roztozce kurzu domowego. *Alergia Astma Immunologia* 2006; 11: 150-4.
19. Hataji O, Taguchi O, Gabazza EC i wsp. Activation of protein C pathway in the airways. *Lung* 2002; 180: 47-59.
20. Kucharewicz I, Kowal K, Buczek W, Bodzenta-Łukaszyk A. The plasmin system in airways remodeling. *Thromb Res* 2003; 112: 1-7.
21. Kemon-Chętnik I, Kowal K, Kucharewicz I i wsp. Aktywowany trombiną inhibitor fibrynolizy (TAFI) w astmie alergiczej. *Przeegląd Lekarski* 2006; 63: 1281-5.
22. Kowal K, Bodzenta-Łukaszyk A, Pampuch A i wsp. Plasminogen activator inhibitor-1 plasma concentration in allergic asthma patients during allergen challenge. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 144: 240-6.
23. Kowal K, Żukowski S, Moniuszko M, Bodzenta-Łukaszyk A. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and urokinase plasminogen activator (uPA) in sputum of allergic asthma patients. *Folia Histochem Cytobiol* 2008; 46: 193-8.
24. Lambrecht BN, Hammad H. Asthma and coagulation. *N Engl J Med* 2013; 369: 1964-5.
25. Ma Z, Paek D, Oh CK. Plasminogen activator inhibitor-1 and asthma: role in the pathogenesis and molecular regulation. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1136-44.
26. Bodzenta-Łukaszyk A. Płytki krwi. *Alergia Astma Immunologia* 2005; 10: 16-18.
27. Kornerup KN, Page CP. The role of platelets in the pathophysiology of asthma. *Platelets* 2007; 18: 319-28.
28. Page C, Pitchford S. Platelets and allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 901-13.
29. Barnes P, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 515-96.
30. Hasegawa S, Pawankar R, Suzuki K i wsp. Functional expression of the high affinity receptor for IgE (FcεRI) in human platelets and its intracellular expression in human megakaryocytes. *Blood* 1999; 98: 2543-51.
31. Capron A, Dessaint JP, Capron M i wsp. From parasites to allergy: a second receptor for IgE. *Immunol Today* 1986; 82: 307-12.
32. Capron A, Ameisen JC, Capron M i wsp. New functions for platelets and their pathological implications. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985; 77: 107-14.
33. Beasley R, Roche WR, Roberts JA i wsp. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 571-6.
34. Kowal K, Pampuch A, Kowal-Bielecka O i wsp. Platelet activation in allergic asthma patients during allergen challenge with *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Cl Exp Allergy* 2006; 36: 426-32.
35. Kowal K, Pampuch A, Kowal-Bielecka O i wsp. Soluble CD40 ligand in asthma patients during allergen challenge. *J Thromb Haemostas* 2006; 4: 2718-20.
36. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Kishimoto S. Platelets play important roles in the late phase of the immediate hypersensitivity reaction. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 582-7.
37. Kemon-Chętnik I, Bodzenta-Łukaszyk A, Butkiewicz A i wsp. Trombocytopoeza u chorych na astmę alergiczną. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117: 9-13.
38. Sun W-X, Zhang J-R, Cao Z i wsp. A decreased mean platelet volume is associated with stable and exacerbated asthma. *Respiration* 2014; 88: 31-7.
39. Duarte D, Taveira-Gomes T, Sokhatska O i wsp. Increased circulating platelet microparticles as a potential biomarker in asthma. *Allergy* 2013; 68: 1073-5.
40. Hugel B, Martinez MC, Kuzelmann C i wsp. Membrane microparticles: two sides of the coin. *Physiology (Bethesda)* 2005; 20: 22-7.
41. Johansson MW, Han S-T, Gunderson KA i wsp. Platelet activation, P-selectin, and eosinophil β1-integrin activation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 498-507.
42. Kasperska-Zajac A, Rogala B. Platelet activation during allergic inflammation. *Inflammation* 2007; 30: 161-6.
43. Stoll P, Lommatzsch M. Platelets in asthma: does size matter? *Respiration* 2014; 88: 22-3.
44. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorarde JG i wsp. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1016-27.
45. El-Sayed MS, Ali ZE-S, Ahmadzad S. Exercise and training effects on blood haemostasis in health and disease. An update. *Sports Med* 2004; 34: 181-200.
46. Arai M, Yorifuji H, Ikematsu S i wsp. Influences of strenuous exercise on blood coagulation and fibrinolytic system. *Thromb Res* 1990; 57:65-71.
47. Handa K, Terao Y, Mori T i wsp. Different coagulability and fibrinolytic activity during exercise depending on exercise intensities. *Thromb Res* 1992; 66: 613-16.
48. Moltz AB, Heyduck B, Lill H i wsp. The effect of different exercise intensities on the fibrinolytic system. *Eur J Appl Physiol* 1993; 67: 298-304.
49. Smith JE. Effects of strenuous exercise on haemostasis. *Br J Sports Med* 2003; 37: 433-5.
50. Schuit AJ, Schouten EG, Klufft C i wsp. Effect of strenuous exercise on fibrinogen and fibrinolysis in healthy elderly men and women. *Thromb Haemost* 1997; 78: 845-51.
51. De Geus EJC, Klufft C, De Bart ACW i wsp. Effects of exercise training on plasminogen activator inhibitor activity. *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24: 1210-19.
52. Sand KL, Flatebo T, Andersen MB i wsp. Effects of exercise on leukocytosis and blood hemostasis in 800 healthy young females and males. *World J Exp Med* 2013; 20: 11-20.
53. Bourey RE, Santoro SA. Interaction of exercise, coagulation, platelets, and fibrinolysis: a brief review. *Med Sci Sports Exerc* 1988; 20: 439-46.
54. Dawson AA, Ogston D. Exercise-induced thrombocytosis. *Acta Haematol* 1969; 42: 241-6.
55. Hanke AA, Staib A, Goring K i wsp. Whole blood coagulation and platelet activation: A comparison of marathon, triathlon and long distance cycling. *Eur J Med Res* 2010; 15: 59-65.
56. Wang JS, Jen CJ, Chen HI. Effects of exercise training and deconditioning on platelet function in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1668-74.
57. Wang JS, Jen CJ, Chen HI. Effects of chronic exercise and deconditioning on platelet function in women. *J Appl Physiol* 1997; 83: 2080-5.
58. Ziętkowski Z, Bodzenta-Łukaszyk A, Tomasiak M i wsp. Zachowanie się stężenia tlenu azotu oraz cząstek adhezyjnych w przebiegu powysiłkowego skurczu oskrzeli u chorych na alergiczną astmę oskrzelową. *Alergia Astma Immunologia* 2002; 8: 110-14.
59. Ziętkowski Z, Skiepkowski R, Tomasiak MM i wsp. Soluble CD40 ligand and soluble P-selectin in allergic asthma patients during exercise-induced bronchoconstriction. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 272-8.
60. Ziętkowski Z, Bodzenta-Łukaszyk A, Tomasiak MM i wsp. Changes in RANTES and B-thromboglobulin after intensive exercise in patients with allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 148: 31-40.