

# Zapalne czynniki predykcyjne choroby wieńcowej

## Infection as a predisposition cause of coronary artery disease

### Summary

Inflammatory processes play an important role in the development of coronary artery disease and onset of acute coronary syndrome as well as progression of disease complications e.g. coronary stent restenosis or heart failure. Better recognition of proinflammatory and anti-inflammatory mechanisms make it possible to use anti-inflammatory factors (IL-10, TNF- $\alpha$ , TGF) in therapy but it must be verified by future clinical studies.

**key words: inflammation, coronary heart disease, markers of inflammation**

*Arterial Hypertension 2009, vol. 13, no 4, pages 286–289.*

### Wstęp

Choroba niedokrwienna wciąż stanowi jedną z najczęstszych przyczyn zgonów w Europie. Wysoka śmiertelność, a także niezdolność do pracy i trwałe inwalidztwo związane są głównie z ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW).

Przyczynami OZW są najczęściej obecność skrzepiny na powierzchni niestabilnej blaszki miażdżycowej, rozwarstwienie naczynia bądź zator tętnicy wieńcowej [1]. Patomechanizm wystąpienia OZW został dość dobrze poznany, jednak wciąż nie do końca można określić czynniki prowadzące do nagłego wystąpienia tego zjawiska. Wiadomo, że miażdżycy leżąca u podstawy choroby niedokrwiennej traktowana jest jako przewlekły stan zapalny, w którym dochodzi do zaburzenia relacji pomiędzy ścianą naczynia, komórkami zapalnymi oraz chemo-

kinami. Do związków bezpośrednio związanych z cyklem zdarzeń skutkujących OZW należą: białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) interleukiny, molekuly adhezyjne, czynnik martwicy nowotworu (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*) metaloproteinazy (MMP, *matrix metalloproteinase*) [2]. Związki te same inicjują (bądź nasilają) istniejący stan zapalny lub — w przebiegu niektórych schorzeń, takich jak cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze — powstają w wyniku przemian patofizjologicznych [3]. Zaburzenia metaboliczne, charakterystyczne dla nadciśnienia tętniczego czy cukrzycy (insulinooporność, dyslipidemia) powodują wystąpienie stresu oksydacyjnego, a w konsekwencji dysfunkcję śródbłonna [4], ostatecznie skutkującą pęknięciem blaszki miażdżycowej.

Istotną rolę w procesie pęknięcia blaszki miażdżycowej odgrywa aktywacja nagromadzonych makrofagów, a także aktywność metaloproteinaz obecnych w macierzy zewnątrzkomórkowej. Choć przewlekłe zapalenie odgrywa zasadniczą (bazową) rolę w procesie destabilizacji blaszki miażdżycowej, to niezależnie od niego w obrębie ściany naczynia dochodzi do wzrostu przylegania leukocytów, migracji i proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń i wzmocnionej ekspresji molekuł adhezyjnych [5].

Zmianom funkcji śródbłonna towarzyszy zaburzenie równowagi w układzie krzepnięcia, co ostatecznie zwiększa podatność blaszek miażdżycowych na pęknięcie. W chorym naczyniu dochodzi do nasilonej gotowości prozakrzepowej [6].

Jednocześnie — w przebiegu stanu zapalnego — destabilizacji ulega blaszka miażdżycowa. W OZW krążące limfocyty T ulegają aktywacji, powodując apoptozę kardiomiocytów, co razem z adhezją płytek i utworzonym skrzepem powoduje rozszerzenie się ogniska zawałowego [7].

Obecnie można wyróżnić określone markery miażdżycy, a ich liczba wzrasta w miarę poznawania wciąż nowych technik laboratoryjnych. Poniżej przedstawiono najważniejsze z nich.

Adres do korespondencji: dr n. med Ewa Kaźmierczak,  
Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry i I Kliniki Kardiologii  
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu  
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, tel.: (061) 853 161  
e-mail: zakladfarmakologiiklinicznej@ump.edu.pl



Copyright © 2009 Via Medica, ISSN 1428-5851

## Cytokiny

Komórki układu odpornościowego — makrofagi i limfocyty — wytwarzają hormonopodobne peptydy i niskocząsteczkowe białka. Regulują one wzrost i różnicowanie się komórek w organizmie, ponadto wpływają na wszystkie fazy odpowiedzi immunologicznej, oddziałując na apoptozę, proliferację, różnicowanie i aktywację limfocytów B i T, monocytów, a także wpływają na funkcję dojrzałych neutrofilii, aktywując molekuly adhezyjne i stymulując reakcje oksydacyjne [8].

Działanie cytokin może być różne — pro- lub przeciwzapalne. Prozapalnie wpływają interleukiny: 1, 2, 6, 7, 8, TNF- $\alpha$  oraz IFN- $\gamma$  (*interferon gamma*) natomiast przeciwzapalne działania wykazują: interleukiny — 4, 10, 13, IFN- $\alpha$ , czynnik wzrostu guza (TGF- $\beta$ , *tumor growth factor beta*) [9]. U pacjentów z chorobą wieńcową podwyższone są cytokiny przeciwzapalne (IL-10), jak również prozapalne (TNF- $\alpha$ , IL-2). Cytokiny prozapalne aktywują molekuly adhezyjne, zwiększają przepuszczalność śródbłonka, co powoduje odkładanie lipidów w ścianie naczynia, a także mobilizują monocyty i limfocyty. Działania te wzmagają miejscowy stan zapalny i skutkują degradacją włókien fibryny, pękaniem blaszki miażdżycowej, w efekcie — wystąpieniem OZW. Rozległość niedokrwienia dobrze koreluje także ze stężeniem IL-6 i CRP — u chorych z pełnościenym zawałem serca obserwowano wyższe stężenia tych białek niż u chorych z zawałem podściernym [10].

Ramadan i wsp. stwierdzili korelację pomiędzy obecnością blaszek miażdżycowych potwierdzoną badaniem tomografii komputerowej a stężeniem IL-6, nie znajdując jednocześnie takiej zależności pomiędzy CRP i utlenowanym cholesterolem frakcji LDL. Autorzy przypisują znaczną rolę IL-6, zwłaszcza u pacjentów asymptomatycznych [za: 11].

## Molekuly adhezyjne

Najważniejszym stymulatorem uwalniania molekul adhezyjnych jest TNF- $\alpha$  oraz IL-1. Wywierając bezpośredni wpływ na ich uwalnianie, nasilają miażdżycę, ułatwiają migrację i gromadzenie się białych krwinek w uszkodzonym śródbłonku naczyń.

Najistotniejsze dla odpowiedzi zapalnej molekuly adhezyjne to naczyniowy czynnik adhezji komórek (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*) i śródbłonkowy czynnik adhezji komórek (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*).

Obecność tych molekul świadczy o takich zmianach śródbłonkowych, które prowadzą do postępu miażdżycy oraz pojawienia się niestabilnych blaszek miażdżycowych [11]. Podwyższenie stężenia ICAM-1 utrzymuje się także po ustąpieniu OZW, dlatego wskaźnik ten jest dość czułym parametrem stanu zapalnego [12].

Stwierdzono ponadto, że u osób dotychczas zdrowych występuje wysokie stężenie ICAM-1 i koreluje ono z przyszłym zawałem serca, nie ma zaś dodatkowej korelacji pomiędzy zawałem serca a niskim stężeniem ICAM-1.

Naczyniowy czynnik adhezji komórkowej występuje natomiast tylko na powierzchni uszkodzonych komórek śródbłonka i jest bardzo dobrym markerem zaawansowania zmian miażdżycowych w naczyniach, niezależnym od innych czynników [13, 14].

## Markery niestabilności blaszki miażdżycowej

Coraz lepiej poznawane są czynniki wpływające na destabilizację blaszki miażdżycowej. Należy do nich między innymi CRP syntetyzowane przez wątrobę i tętnice w odpowiedzi na istniejący stan zapalny. Białko C-reaktywne określane wysokoczułą metodą analizy (hs-CRP, *high-sensitivity CRP*) pozwala na dokładniejsze określenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [14]. Białko C-reaktywne uczestniczy bezpośrednio w progresji zmian miażdżycowych, a hs-CRP stanowi silny czynnik prognostyczny ryzyka zawału serca, szczególnie u osób z niestabilną chorobą wieńcową, udarem mózgu, chorobami tętnic obwodowych. Również u zdrowych ludzi niewielkie nawet podwyższenie stężenia hs-CRP jest związane z około 2-krotnie większym ryzykiem przyszłych zawałów serca [15, 16].

Kolejnym czynnikiem wpływającym na proces destabilizacji blaszki miażdżycowej jest prozapalna cytokina, złożona glikoproteina TNF- $\alpha$ . Czynnik ten wydzielany jest przez mięśnie gładkie, śródbłonek, monocyty oraz makrofagi i pobudza wątrobę do produkcji między innymi CRP. Ponadto TNF- $\alpha$  nasila oksydację LDL w naczyniach wieńcowych, co prowadzi do destabilizacji blaszki miażdżycowej [17, 18].

Czynnik martwicy nowotworu stymuluje również wytwarzanie innej prozapalnej cytokiny, produkowanej przez mięśnie gładkie naczyń — IL-6, która także wpływa na produkcję CRP.

W czasie powyżej 12 godzin od wystąpienia objawów klinicznych zawału serca, a także u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, stężenie IL-6 jest istotnie wyższe. Białko to stanowi zatem ważny wskaźnik wystąpienia OZW [19–21].

Stwierdzono, że czułość i swoistość oznaczeń IL-6 jest wysoka i wynosi 86 i 35% [22].

Metaloproteinazy stanowią grupę białek trawiących elementy zrębu pozakomórkowego i są kolejnym markerem niestabilności blaszki miażdżycowej. Przyczyniają się do progresji miażdżycy i pęknięcia blaszki, ponadto odgrywają znaczącą rolę w migracji komórek mięśni gładkich.

Kluczową rolę w progresji miażdżycy odgrywa MMP-2, która ma istotny wpływ na tętniczy remodeling, formowanie tętniaków i niestabilność blaszki miażdżycowej [23].

Markerem remodelingu lewej komory jest natomiast MMP-1, której wzrost stężenia zaobserwowano w OZW, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca [24]. Przy stwierdzonej echokardiograficznie niskiej frakcji wyrzutowej wykazano, że stężenie MMP-1 jest podwyższone [25, 26].

Innym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia niewydolności serca jest wysokie stężenie MMP-9, podczas gdy nie zaobserwowano takiej korelacji pomiędzy stężeniem MMP-2, TNF- $\alpha$ , hs-CRP i kinazy fosfokreatynowej (CPK, *creatine phosphokinase*) a wystąpieniem tego zespołu [27, 28].

Poszukiwania markerów stresu oksydacyjnego i wykładników stanu zapalnego jako miernika prognostycznego i diagnostycznego w OZW wskazują również na aktywowane neutrofile, uwalniające dobrze znane białko — mieloperoksydazę (MPO, *myeloperoxidase*). Pomimo że nie jest ono wykładnikiem specyficznym dla choroby wieńcowej, przyjmuje się, że stanowi komplementarne uzupełnienie CRP. Podczas gdy CRP jest markerem stanu zapalnego naczyń, aktywności choroby i wykładnikiem prognostycznym, MPO może stanowić wykładnik krótkoterminowej stratyfikacji, zwłaszcza u pacjentów z prawidłowymi troponinami [29].

Obecnie często już klinicznie wykorzystywanym markerem niestabilności blaszki miażdżycowej jest stężenie białka C-reaktywno analizowane metodą wysokoczułą. Wydaje się, że w przyszłości dużą wagę będzie miało oznaczanie interleukiny 6 jako czułego wskaźnika wystąpienia OZW.

## Wpływ leczenia farmakologicznego na wartości stężeń cytokin prozapalnych

Etiologia choroby niedokrwiennej nie została do końca wyjaśniona, a wśród jej przyczyn bierze się pod uwagę także czynniki zapalne (wirusowe, bakteryjne) oraz znaczenie poszczególnych czynników układu immunologicznego w patogenezie miażdży-

cy. Powoduje to, że Amerykańskie Towarzystwa Kardiologiczne (AHA [*American Heart Association*], ACC [*American College of Cardiology*]) wydały w 2006 roku zalecenie, aby regularnie szczepić przeciwko grypie wszystkie osoby z przewlekłymi chorobami układu krążenia, a jesienią 2008 roku Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *Europe Society Cardiology*) w standardach leczenia zawału serca z uniesieniem odcinka ST zaleciło szczepienie przeciw grypie „u chorych po przebytych zawałach serca STEMI, podobnie jak u wszystkich osób z chorobą wieńcową”.

Wiadomo, że w makrofagach blaszek miażdżycowych lub mięśni gładkich naczyń wieńcowych stwierdzono obecność *Chlamydia pneumoniae*. Istnieje zatem możliwość, że bakteria ta może wywoływać i podtrzymywać stan zapalny prowadzący do miażdżycy.

W profilaktyce i terapii zakażeń bakteryjnych i wirusowych od dawna stosowane są podawane dożylnie immunoglobuliny, które zabijają bakterie i neutralizują ich toksyczne produkty, co powoduje skuteczne ich usuwanie. Immunoglobuliny podawane dożylnie powodują także supresję prozapalnych cytokin uwalnianych z aktywowanych komórek przez endotoksyny i superantygeny, wzrost liczby neutrofile oraz neutralizację superantygenów.

Mechanizm, poprzez który leki te poprawiają stan pacjentów, nie jest do końca znany. Prawdopodobnie hamują proliferację komórek T i produkcję prozapalnych cytokin z komórek aktywowanych przez te białka.

Terapia z udziałem immunoglobulin, poprzez korzystny wpływ na uregulowanie układu immunologicznego, mogłaby stanowić zatem potencjalnie ważne terapeutyczne narzędzie w leczeniu choroby niedokrwiennej.

Hamowanie odpowiedzi zapalnej ściany naczyniowej oraz aktywacji makrofagów i oksydacji jest także efektem wpływu statyn, których działania plejotropowe potwierdziły wyniki licznych badań naukowych [30].

Wydaje się, że coraz lepsze poznawanie mechanizmów pro- i przeciwzapalnych w chorobie wieńcowej pozwoli na wykorzystanie także czynników przeciwzapalnych, takich jak IL-10, TNF- $\alpha$  i TGF w terapii tej choroby.

## Streszczenie

Procesy zapalne odgrywają znaczącą rolę w rozwoju choroby niedokrwiennej, inicjacji ostrych zepołów wieńcowych, a także powikłań choroby, takich jak

powstawanie restenozy we wszczepionym do naczynia wieńcowego stencie czy rozwijająca się niewydolność serca. Lepsze poznanie mechanizmów pro- i przeciwzapalnych być może pozwoli na wykorzystanie czynników przeciwzapalnych (IL-10, INF- $\alpha$ , TGF) w terapii. Nadzieje te związane są jednak z koniecznością weryfikacji przez przyszłe badania kliniczne.

**słowa kluczowe: zapalenie, choroba wieńcowa, markery zapalenia**

*Nadciśnienie Tętnicze 2009, tom 13, nr 4, strony 286–289.*

## Piśmiennictwo

- Davies M.J. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83 (3): 361–366.
- Aggarwal A., Schneider D.J. Comparison of inflammatory markers in patients with diabetes mellitus *vs.* those without before and after coronary arterial stenting. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92 (8): 924–929.
- Hasia J., Aragaki A. Predictors of angina pectoris *vs.* myocardial infarction from Women's Health Initiative Observational Study. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93 (6): 673–678.
- Pasqui A.L., Di Renzo M. Pro-inflammatory/anti-inflammatory cytokine imbalance in acute coronary syndromes. *Clin. Exp. Med.* 2006; 6 (1): 38–44.
- Bonetti P.O., Lerman L.O. Endothelial dysfunction — a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23 (2): 168–175.
- Koniarek W., Zielińska M. Poziom markerów uszkodzenia śródbłonna naczyniowego we krwi obwodowej u pacjentów z OZW. *Pol. Przegl. Kardiol.* 2005; 1 (7): 39–46.
- Pasqui A.L., Di Renzo M. T cell activation and enhanced apoptosis in non-ST elevation myocardial infarction. *Clin. Exp. Med.* 2003; 3 (1): 37–44.
- Sanchez P.L. Prognostic relations between inflammatory markers and mortality in diabetic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2004; 90 (3): 264–269.
- Zubelewicz-Szkodzińska B. Prozapalne cytokiny w hipercholesterolemii. Działanie simwastatyny. *Kardiol. Pol.* 2003; 59 (12): 470–473.
- Marciniak A. Rokownicze znaczenie osoczowego stężenia IL-1, IL-6, IL-8 oraz CRP w zawale serca. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2003; 109 (1): 15–22.
- De Caterina R. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 11: 2646–2654.
- Murray P. Cell adhesion molecules. Sticky moments in the clinic. *BMJ* 1999; 319: 332–333.
- Hwang S.J. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selection in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease case. The atherosclerosis risk in communities study. *Circulation* 1997; 96 (12): 4219–4225.
- Nakai K. Concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 correlated with expression of VCAM-1 mRNA in human atherosclerotic aorta. *Coron. Artery. Dis.* 1995; 6: 497–502.
- Ikeda U. Inflammation and coronary artery disease. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2003; 1 (1): 65–70.
- Sellayer A. High sensitivity C-reactive protein in cardiovascular risk assessment. CRP mania or useful screening? *Int. Angiol.* 2003; 22 (1): 15–23.
- Pasqui A.L., Di Renzo M. T-cell activation and enhanced apoptosis in non-ST elevation myocardial infarction. *Clin. Exp. Med.* 2003; 3 (1): 37–44.
- Kubica J. Combined periprocedural evaluation of CRP and TNF- $\alpha$  enhances the prediction of clinical restenosis and major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Int. J. Mol. Med.* 2005; 16 (1): 173–180.
- Ikeda U. Inflammation and coronary artery disease. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2003; 1 (1): 65–70.
- Bossowska A. Cytokines in patients with ischemic heart disease or myocardial infarction. *Kardiol. Pol.* 2003; 59 (8): 105–114.
- Gomma A.H. Preprocedural inflammatory markers do not predict restenosis after successful coronary stenting. *Am. Heart. J.* 2004; 147 (6): 1071–1077.
- Tziakas D.N. Antiinflammatory cytokines profile in acute coronary syndrome; behavior of IL-10 in association with serum metalloproteinases and inflammatory cytokines. *Int. Cardiol.* 2003; 92 (2–3): 169–175.
- Kodali R. Chemokines induce matrix metalloproteinase-2 through activation of epidermal growth factor receptor in arterial smooth muscle cells. *Cardiovasc. Res.* 2006; 69 (3): 706–715.
- Hojo Y. Matrix metalloproteinase expression in the coronary circulation induced by coronary angioplasty. *Atherosclerosis* 2002; 161 (1): 185–192.
- Ueshima K. Extracellular matrix disturbances in acute myocardial infarction: relation between disease severity and matrix metalloproteinase-1, and effects of magnesium pretreatment on reperfusion injury. *Magnes. Res.* 2003; 16 (2): 1029–1035.
- Soejima H. Increased serum matrix metalloproteinase-1 concentration predicts advanced left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *Circ. J.* 2003; 67 (4): 301–304.
- Wagner D.R. Matrix metalloproteinase-9 is a marker of heart failure after acute myocardial infarction. *J. Card. Fail.* 2006; 12 (1): 66–72.
- Marciniak A. Rokownicze znaczenie osoczowego stężenia IL-1, IL-6, IL-8 oraz CRP w zawale serca. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2003; 109 (1): 15–22.
- Loria Myeloperoxidase V. A new biomarker of inflammation in ischemic heart disease and acute coronary syndromes. *Med. Inflamm. Vol* 2008, art ID 135625.
- Chojnowska-Jezińska J. Pozalipidowe działania statyn — nowy kierunek prewencji i terapii antymiażdżycowej. *Probl. Ter. Monitor.* 2000; 11 (1): 61–69.