

# Ocena związku stężeń immunoglobuliny E z markerami aktywacji krzepnięcia i parametrami lipidowymi u osób z ostrym zawałem serca

Władysław Sinkiewicz<sup>1,2</sup>, Jan Błażejowski<sup>2</sup>, Robert Bujak<sup>2</sup>, Ewa Żekanowska<sup>3</sup>,  
Piotr Sobański<sup>2</sup>, Jacek Kubica<sup>4</sup>, Joanna Dudziak<sup>1,2</sup>, Danuta Karasek<sup>2</sup>,  
Piotr Małyńska<sup>2</sup>, Wojciech Balak<sup>2</sup> i Krzysztof Demidowicz<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Klinicznych Podstaw Fizjoterapii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>2</sup>Oddział Kardiologii z Zakładem Diagnostyki Kardiologicznej Szpitala Wojewódzkiego w Bydgoszczy

<sup>3</sup>Katedra i Zakład Patofizjologii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>4</sup>Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2007; 14: 266–273

## Streszczenie

**Wstęp:** Tworzenie skrzepliny jest momentem krytycznym w patofizjologii ostrych zespołów wieńcowych. Celem niniejszej pracy była ocena związku immunoglobuliny E (IgE) z wybranymi markerami aktywacji trombinogenezy, fibrynolizy, uszkodzenia śródbłonka i parametrami lipidowymi oraz ocena roli IgE jako ewentualnego współuczestnika procesu miażdżycowo-zakrzepowego.

**Metody:** Badanie przeprowadzono u 80 chorych z ostrym zawałem serca. Stężenia parametrów lipidowych, lipoproteiny(a), markerów generacji trombiny (TAT, AT III), markerów fibrynolizy (tPA:Ag, PAI-I:Ag, PAP, D-dimery) i uszkodzenia śródbłonka (czynnik von Willebranda) oznaczano we krwi pobranej bezpośrednio po przyjęciu do szpitala oraz przed rozpoczęciem leczenia.

**Wyniki:** U chorych z ostrym zawałem serca, ze stężeniem IgE powyżej 100 kU/l stwierdzono statystycznie istotny dodatni związek log (IgE) ze stężeniem LDL ( $p < 0,05$ ) i lipoproteiny(a) ( $p < 0,02$ ) oraz ujemny z HDL ( $p < 0,02$ ). Pominięcie pacjentów ze stężeniem IgE poniżej 150 kU/l wzmacniło siłę korelacji log (IgE) z LDL ( $p < 0,002$ ) i lipoproteiną(a) ( $p < 0,01$ ) i wykazało istotny związek IgE z TAT ( $p < 0,001$ ), AT III ( $p < 0,002$ ) i D-dimerami ( $p < 0,05$ ). Zarówno 7., 14., jak i 40. dnia po zawale utrzymywała się dodatnia znamienna korelacja przyrostów stężeń IgE z przyrostami stężeń TAT ( $p < 0,02$ ).

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Władysław Sinkiewicz, prof. UMK  
Katedra i Zakład Klinicznych Podstaw Fizjoterapii CM UMK  
ul. Ujejskiego 75, 85–168 Bydgoszcz  
tel./faks (0 52) 36 55 653  
e-mail: wsinkiewicz@cm.umk.pl

**Wnioski:** *U osób z ostrym zawałem serca stwierdza się istotny wzrost stężeń osoczowych markerów trombinogenezy i aktywacji fibrynolizy. Obserwowana dodatnia korelacja stężeń IgE powyżej 100 kU/l z markerami wewnątrznaczyniowej aktywacji trombinogenezy, parametrami lipidowymi i lipoproteiną(a) o wzrastającej istotności wraz ze wzrostem stężenia IgE oraz utrzymująca się dodatnia znamienna korelacja przyrostów stężeń IgE z przyrostami stężeń TAT po zawale mogą świadczyć o współuczestniczeniu IgE w procesie miażdżycowo-zakrzepowym.* (Folia Cardiologica Excerpta 2007; 2: 309–316)

**Słowa kluczowe:** zawał serca, immunoglobulina E, lipidy, markery trombinogenezy

## Wstęp

W praktyce klinicznej często obserwuje się chorych z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, u których nie stwierdzono znanych, predysponujących czynników ryzyka, co potwierdza nie do końca wyjaśnioną różnorodność przyczyn ostrych zespołów wieńcowych. W okresie ostatnich 20 lat zaczęto dostrzegać i doceniać rolę mechanizmów odpornościowych w rozwoju miażdżycy oraz jej powikłań zakrzepowych [1–3]. W krwiobiegu pacjentów z miażdżycą wykrywano przeciwciała przeciwko utlenionym lipoproteinom o niskiej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*), stwierdzano również krążące kompleksy odpornościowe złożone z LDL i skierowanych przeciw nim przeciwciał [4]. U niektórych pacjentów po przebytych zawałach serca zanotowano wysokie miana przeciwciał przeciw *Chlamydia pneumoniae*, co sugeruje, że proces miażdżycowy i związane z nim powikłania zakrzepowe mogą mieć podłoże infekcyjne [5, 6].

W ostatnich latach zwrócono uwagę na podwyższone stężenie immunoglobuliny E (IgE) w surowicy u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego, a zwłaszcza u pacjentów z zawałem serca [7–10]. Prawdopodobnie istnieje wiele związków między stężeniem IgE i pobudzeniem antygenowym komórek tucznych a rozwojem zmian miażdżycowych i powikłań zakrzepowych. Stwierdzono, że w wyniku miejscowej stymulacji antygenowej komórek tucznych, na których powierzchni znajdują się IgE, może dojść w ścianie naczynia tętniczego do powstania komórek piankowatych poprzez wychwyt LDL z udziałem makrofagów [11, 12]. Klasycznym przykładem stymulacji komórki tucznej jest jej aktywacja poprzez IgE. Pobudzenie komórek tucznych z udziałem fizjologicznych czynników stymulujących, takich jak IgE, C3 i C5, powoduje wydzielenie z mastocytów mediatorów — między innymi histaminy, heparyny i obojętnych proteaz [12]. Stwierdzono jednak, że komórki tuczne mogą być pobudzone do degranulacji również bez udziału IgE,

na przykład za pośrednictwem dopełniacza, limfocytów T i makrofagów [13]. Obecność komórek tucznych w ogniskach miażdżycowych, obok zaktywowanych limfocytów T, składników dopełniacza, makrofagów i cytokin, wskazuje na rolę mastocytów, jako jednych z głównych komórek w rozwoju miażdżycy (m.in. poprzez udział w oksydacji LDL) [2, 14]. Zaobserwowano, że rozwój zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych wiąże się z większą liczbą komórek tucznych w przydanie naczyń wieńcowych, obecnych również między miocytami i w intymie naczyń. Pęknięcie blaszki miażdżycowej prowadzi do adhezji i agregacji płytek krwi oraz aktywacji trombiny i tworzenia fibryny. Naruszenie równowagi hemostazy przejawia się głównie aktywacją procesów krzepnięcia krwi, czego następstwem klinicznym może być częściowe lub całkowite zamknięcie naczynia, z objawami niestabilnej dławicy piersiowej, zawału serca lub nagłej śmierci sercowej [15].

W ostatnich latach rozszerzono listę markerów umożliwiających wykrycie zagrożenia zakrzepowego [16]. Jednymi z ważniejszych są kompleksy trombina–antytrombina III (TAT, *thrombin-antithrombin III complexes*), które odzwierciedlają intensywność zachodzącej *in vivo* trombinogenezy i należą do najczulszych, najbardziej specyficznych markerów zakrzepicy [17]. Do czynników o szczególnym znaczeniu w rozwoju choroby niedokrwiennej serca należą również: fibrynogen, czynnik VII, czynnik von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*), tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA, *tissue plasminogen activator*), inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor type 1*) oraz lipoproteina(a) [Lp(a)]. Niektóre z nich [vWF, t-PA, Lp(a), fibrynogen] określono mianem niezależnych biologicznych czynników ryzyka, na podstawie których można przewidywać występowanie epizodów wieńcowych [18].

Kluczowym enzymem powstającym w czasie aktywacji fibrynolizy jest plazmina. Ilość tworzącej się plazminy można określić, oznaczając stężenia

kompleksów plazmina- $\alpha_2$ -antyplazmina (PAP, *plasmin- $\alpha_2$ -antiplasmin*). Oznaczanie stężenia kompleksów PAP jest stosunkowo nową metodą badania układu fibrynolizy osoczowej, a ich podwyższone stężenie świadczy o wzmożonej plazminogenezie *in vivo*. Działanie plazminy na usieciowaną fibrynę doprowadza do powstania różnej wielkości fragmentów, z których najmniejsze są D-dimery (DD, *D-dimers*). Podwyższone stężenie DD świadczy nie tylko o pobudzeniu układu krzepnięcia, ale też o aktywnej fibrynolizie [19].

Uwzględniając powagę problemu, jaki stwarza obecnie choroba wieńcowa w krajach rozwiniętych, a także aspekty poznawcze i praktyczne, podjęto próbę wyjaśnienia, czy i jaki zachodzi związek IgE z markerami krzepnięcia i fibrynolizy, uszkodzenia śródbłonna oraz z parametrami lipidowymi u chorych z zawałem serca. Ponadto starano się sprawdzić, czy korelacja ta zależy od odpowiednich stężeń badanych parametrów.

## Metody

Badaniem objęto 80 osób z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, bez zatrzymania krążenia i wstrząsu przed przyjęciem do szpitala, bez współistniejących przewlekłych chorób zapalnych oraz z ujemnym wywiadem alergicznym osobistym i rodzinnym, w wieku 37–70 lat (śr. wieku 55 lat, 52 mężczyzn) oraz 39 zdrowych osób (śr. wieku 52,3 roku, 28 mężczyzn). Rozpoznanie zawału serca ustalano na podstawie charakterystycznego wywiadu, typowych zmian w seryjnych zapisach EKG oraz badań laboratoryjnych potwierdzających martwicę komórek mięśnia sercowego — troponiny I i kinazy fosfokreatynowej (CPK, *creatine phosphokinase*) oraz jej frakcji CK-MB.

Krew od pacjentów z zawałem pobierano bezpośrednio po przyjęciu do szpitala, uzyskaniu ich zgody i przed włączeniem leczenia zasadniczego. U badanych z grupy kontrolnej krew pobierano w godzinach porannych (7.00–9.00), po półgodzinnym odpoczynku, na czczo, w pozycji leżącej, dokonując nakłucia żyły okolicy zgięcia łokciowego, bez zastoju żylnego.

Do pomiaru stężeń kompleksów TAT zastosowano zestaw Enzygnost TAT firmy Behring-Marburg (ELISA) (norma: 1,0–4,1  $\mu\text{g/l}$ ). Aktywność biologiczną antytrombiny III w osoczu oznaczano za pomocą substratu chromogennego i spektrofotometrii, przy użyciu testu Berichrom Antithrombin III firmy Boehringer Mannheim (wartości prawidłowe: 80–120%). Antygen tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA:Ag, *tissue plasminogen activator*

*antigen*) badano za pomocą testu Imulyse<sup>®</sup> t-PA firmy Biopool (norma: 3–10 ng/ml), a stężenie inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1:Ag, *plasminogen activator inhibitor type 1 antigen*) przy użyciu testu Imulyse<sup>®</sup> PAI-1 firmy Biopool (norma 4–43 ng/ml). Stężenie kompleksów PAP oznaczano, wykorzystując test Enzygnost PAP firmy Behring Marburg (norma: 120–700 ng/ml), a stężenie DD oceniano, stosując aparat VIDA firmy BioMérieux metodą immunoenzymatyczną z odczytem fluorescencyjnym (norma: 70–500 ng/ml). Stężenie vWF oznaczano przy użyciu testu Asserachrom<sup>®</sup> vWF firmy Diagnostica Stago-Boehringer Mannheim (wartości prawidłowe: 50–160%), a stężenie fibrynogenu — metodą kolorymetryczną za pomocą testu Hemola Fibrinomat firmy Biomerieux (norma: 2,0–4,0 g/l). Lipoproteinę(a) oznaczono metodą immunoenzymatyczną ELISA, stosując zestaw firmy CORMAY (wartości prawidłowe: do 30 mg%). Pomiar stężenia IgE w surowicy przeprowadzono przy użyciu zestawu firmy Pharmacia Uni-cap Total IgE techniką FEIA, wykorzystując automatyczny analizator Unicap 100, zgodnie ze standardem WHO 75/502.

U wszystkich badanych wykonano oznaczenia testem enzymatycznym stężeń cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i HDL oraz triglicerydów (Biomerieux).

Okres od początku bólu do hospitalizacji nie przekraczał średnio 6 godzin. Wyniki oznaczeń opracowano statystycznie przy użyciu programu Statistica 5.0 for Windows 95 firmy StatSoft<sup>®</sup>. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Terenowej Komisji Etyki Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Bydgoszczy.

## Wyniki

Porównanie wyjściowych parametrów lipidowych oraz markerów krzepnięcia, fibrynolizy i uszkodzenia śródbłonna u chorych z zawałem serca i osób z grupy kontrolnej wykazało istotne, wysoce znamienne różnice w porównaniu z grupą kontrolną, a średnie stężenia TAT, PAI-1:Ag, PAP oraz t-PA:Ag znacznie przekraczały granice normy (tab. 1, 2).

Korelacja stężeń IgE ze stężeniami wybranych markerów krzepnięcia, fibrynolizy i uszkodzenia śródbłonna oraz parametrów lipidowych u pacjentów z zawałem serca, bez względu na wartość stężenia IgE, nie wykazała znamienności statystycznej, poza ujemną korelacją z PAP. Natomiast porównanie log (IgE) z badanymi parametrami u chorych z zawałem ze stężeniem IgE powyżej 100 kU/l wykazało statystycznie istotną dodatnią korelację

**Tabela 1.** Porównanie parametrów gospodarki lipidowej pacjentów z zawałem serca (n = 80) i osób z grupy kontrolnej (n = 39) (test dla 2 średnich)

	Cholesterol całkowity [mg/dl]	Cholesterol HDL [mg/dl]	Cholesterol LDL [mg/dl]	Triglicerydy [mg/dl]	Lipoproteina(a) [mg/dl]
Chorzy z zawałem	233,70 ± 47,67	47,81 ± 13,94	155,67 ± 41,09	147,95 ± 64,45	49,81 ± 32,35
Grupa kontrolna	201,64 ± 28,67	50,05 ± 11,15	129,32 ± 27,63	115,61 ± 47,40	30,63 ± 22,93
p	0,001	NS	0,001	0,001	0,01

**Tabela 2.** Porównanie wyjściowych parametrów hemostazy u chorych z zawałem serca (n = 80) z parametrami w grupie kontrolnej (n = 39) (test dla 2 średnich)

Parametr (jednostki)	Chorzy z zawałem (x ± SD)	Grupa kontrolna (x ± SD)	p
<b>Markery generacji trombiny</b>			
TAT [mg/l]	23,06 ± 33,09	3,41 ± 1,76	0,001
Log (TAT)	0,9 ± 0,55	0,48 ± 0,21	0,001
AT III (%)	115,16 ± 17,34	99,44 ± 10,49	0,001
<b>Markery układu fibrynolizy</b>			
t-PA:Ag [ng/ml]	13,50 ± 8,02	7,74 ± 2,84	0,001
PAI-1:Ag [ng/ml]	29,14 ± 26,26	20,84 ± 9,08	0,02
PAP [ng/ml]	947,55 ± 805,30	236,04 ± 66,41	0,001
D-dimery [ng/ml]	614,09 ± 946,01	221,38 ± 101,06	0,001
<b>Markery uszkodzenia śródbłonka</b>			
vWF (%)	144,46 ± 32,22	100,58 ± 12,91	0,001
t-PA:Ag [ng/ml]	13,50 ± 8,02	7,74 ± 2,84	0,001
<b>Inne wybrane parametry hemostazy</b>			
Płytki [G/L]	233,04 ± 57,37	224,05 ± 48,82	NS
Fibrynogen [g/l]	3,81 ± 1,03	3,04 ± 0,54	0,001
APTT [s]	29,75 ± 5,01	31,44 ± 5,51	NS
INR	0,92 ± 0,07	0,91 ± 0,06	NS

TAT (*thrombin-antithrombin III complexes*) — kompleksy trombina-antytrombina III; t-PA:Ag (*tissue plasminogen activator antigen*) — antygen tkankowego aktywatora plazminogenu; PAI-1:Ag (*plasminogen activator inhibitor type 1 antigen*) — inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu typu 1; PAP (*plasmin- $\alpha_2$ -antiplasmin*) — kompleksy plazmina- $\alpha_2$ -antypłazmina; vWF (*von Willebrand factor*) — czynnik von Willebranda; INR (*international normalized ratio*) — znormalizowany wskaźnik międzynarodowy; APTT (*activated partial thromboplastin time*) — aktywowany czas częściowy trombolastyny

z LDL (p < 0,05) i Lp(a) (p < 0,02) oraz ujemną korelację z HDL (p < 0,02). Obserwowano również dodatnią korelację z cholesterolem całkowitym, TAT i AT III, jednak bez statystycznej znamienności (tab. 3).

Pominięcie pacjentów ze stężeniem IgE poniżej 150 kU/l wzmocniło siłę korelacji log(IgE) z LDL (p < 0,002) i Lp(a) (p < 0,01) oraz wykazało silny związek z TAT (p < 0,001), AT III (p < 0,002) i słabszą, ale znamienne z DD (p < 0,05). Zachodziła nadal dodatnia, bliska statystycznej istotności korelacja ze stężeniem całkowitym cholesterolem i ujemna z HDL (tab. 4).

Pominięcie pacjentów ze stężeniem IgE poniżej 200 kU/l wykazało utrzymującą się dodatnią korelację podwyższonych stężeń log(IgE) z cholesterolem całkowitym (p < 0,05) i LDL (p < 0,02) przy dodatniej i bliskiej znamienności statystycznej korelacji z Lp(a). Utrzymywała się nadal bardzo wysoka korelacja z log(TAT) (p < 0,002) i dodatnia znamienna korelacja z AT III (p < 0,05) (tab. 5).

Porównanie przyrostów wartości (dodatnimi lub ujemnymi) IgE z jednoczesnymi przyrostami stężeń tych markerów trombinogenezy, dla których wykazano najsilniejszy związek z IgE w badaniu wyjściowym, wykazało, że zarówno 7., 14. jak i 40.

**Tabela 3.** Korelacja log (IgE) z czynnikami lipidowymi i hemostatycznymi u chorych z zawałem serca z IgE powyżej 100 kU/l w badaniu wyjściowym (istotność współczynnika korelacji Pearsona)

Współzmiennie	Współczynnik korelacji (r)	Poziom istotności (p)
<b>Parametry lipidowe</b>		
Cholesterol całkowity [mg/dl]	0,22	NS
Cholesterol HDL [mg/ml]	-0,40	0,05
Cholesterol LDL [mg/dl]	0,40	0,05
Triglicerydy [mg/dl]	-0,11	NS
Lipoproteina(a) [mg/dl]	0,51	0,02
<b>Markery generacji trombiny</b>		
TAT [mg/l]	0,29	NS
Log (TAT) [mg/l]	0,20	NS
AT III (%)	0,21	NS
<b>Markery układu fibrynolizy</b>		
t-PA:Ag [ng/ml]	-0,10	NS
PAI-1:Ag [ng/ml]	-0,13	NS
PAP [ng/ml]	-0,16	NS
D-dimery [ng/ml]	0,02	NS
<b>Markery uszkodzenia śródbłonka</b>		
vW (%)	-0,17	NS
t-PA:Ag [ng/ml]	-0,10	NS

Wyjaśnienia skrótów — jak w tabeli 1

**Tabela 4.** Korelacja log (IgE) z czynnikami lipidowymi i hemostatycznymi u chorych z zawałem serca z IgE powyżej 150 kU/l w badaniu wyjściowym (istotność współczynnika korelacji Pearsona)

Współzmiennie	Współczynnik korelacji (r)	Poziom istotności (p)
<b>Parametry lipidowe</b>		
Cholesterol całkowity [mg/dl]	0,35	NS
Cholesterol HDL [mg/ml]	-0,40	NS
Cholesterol LDL [mg/dl]	0,74	0,002
Triglicerydy [mg/dl]	-0,39	NS
Lipoproteina(a) [mg/dl]	0,63	0,01
<b>Markery generacji trombiny</b>		
TAT [mg/l]	0,76	0,001
Log (TAT) [mg/l]	0,68	0,002
AT III (%)	0,54	0,02
<b>Markery układu fibrynolizy</b>		
t-PA:Ag [ng/ml]	-0,02	NS
PAI-1:Ag [ng/ml]	-0,44	NS
PAP [ng/ml]	0,11	NS
D-dimery [ng/ml]	0,44	0,05
<b>Markery uszkodzenia śródbłonka</b>		
vW (%)	0,21	NS
t-PA:Ag [ng/ml]	-0,02	NS

Wyjaśnienia skrótów — jak w tabeli 1

**Tabela 5.** Korelacja log (IgE) z czynnikami lipidowymi i hemostatycznymi u chorych z zawałem serca z IgE powyżej 200 kU/l w badaniu wyjściowym (istotność współczynnika korelacji Pearsona)

Współzmiennie	Współczynnik korelacji (r)	Poziom istotności (p)
<b>Parametry lipidowe</b>		
Cholesterol całkowity [mg/dl]	0,62	0,05
Cholesterol HDL [mg/ml]	-0,07	NS
Cholesterol LDL [mg/dl]	0,67	0,02
Triglicerydy [mg/dl]	-0,10	NS
Lipoproteina(a) [mg/dl]	0,47	NS
<b>Markery generacji trombiny</b>		
TAT [mg/l]	0,81	0,001
Log (TAT) [mg/l]	0,80	0,002
AT III (%)	0,59	0,05
<b>Markery układu fibrynolizy</b>		
t-PA:Ag [ng/ml]	0,07	NS
PAI-1:Ag [ng/ml]	-0,50	NS
PAP [ng/ml]	-0,05	NS
D-dimery [ng/ml]	0,42	NS
<b>Markery uszkodzenia śródbłonka</b>		
vW (%)	0,30	NS
t-PA:Ag [ng/ml]	0,07	NS

Wyjaśnienia skrótów — jak w tabeli 1

**Tabela 6.** Korelacja między przyrostem wartości IgE i przyrostami wartości markerów aktywacji krzepnięcia u chorych w przebiegu zawału serca (istotność współczynnika korelacji Pearsona)

Parametry	1–7 dzień (n = 54)		1–14 dzień (n = 52)		1–40 dzień (n = 42)	
	r	p	r	p	r	p
TAT [mg/l]	0,38	0,02	0,32	0,05	0,44	0,02
AT III (%)	0,18	NS	0,19	NS	-0,14	NS

TAT (*thrombin-antithrombin III complexes*) — kompleksy trombina-antytrombina III; AT III (*antithrombin III*) — antytrombina III

dnia po zawałe utrzymywała się dodatnia znamienna korelacja przyrostów stężeń IgE z przyrostami stężeń TAT, co potwierdziło wykazany już dodatni związek między stężeniem IgE a TAT u chorych z zawałem serca (tab. 6).

## Dyskusja

W czasie dyskusji o funkcji, jaką może pełnić IgE w procesie miażdżycowo-zakrzepowym, którego skutkiem jest zawał serca, należy zadać pytanie, jaki jest związek IgE z innymi głównymi czynnikami

odgrywającymi istotną rolę w tym procesie, a więc z zaburzeniami lipidowymi i markerami wewnątrznaczyniowej aktywacji krzepnięcia.

Wielu autorów obserwowało znaczny wzrost markerów aktywacji krzepnięcia w zawałe serca. Stężenie kompleksów TAT było najwyższe w pierwszej dobie zawału [20, 21]. Szczeklik i wsp. [20] stwierdzili znamienne podwyższone stężenie kompleksów TAT u większości (90%) spośród 100 badanych pacjentów z ostrym zawałem serca. Utrzymywanie się wysokich stężeń kompleksów TAT zwiastowało gorsze rokowanie. Obserwowano je u pacjentów z dorzutem zawału oraz u chorych z niewydolnością serca. W badaniach własnych stwierdzono znamienne podwyższone stężenie kompleksów TAT u 70% osób z zawałem serca. Najwyższe wartości obserwowano w badaniu wyjściowym i niższe, lecz bez istotnej znamienności, w 7., 14. i 40. dobie. Analiza wyników prospektywnego badania NPHS (*Nortwick Park Heart Study*) u pacjentów, u których wyjściowo nie stwierdzano objawów choroby niedokrwiennej serca, pozwoliła jednocześnie stwierdzić, że największa liczba zgonów z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego dotyczyła osób, u których wcześniej stwierdzano aktywność AT III mieszczącą się w przedziałach skrajnych (niskich lub wysokich) [22]. Wnioski płynące z łącznych wyników badań PLAT i *Rotterdam Study* pozwalają sądzić, że u pacjentów z aktywnym procesem miażdżycowym poziom aktywności AT III, będący wynikiem uruchomienia mechanizmów obronnych przeciwko wpływowi prozakrzepowemu, jest zwiększony i wyraźnie wskazują, że wzrost ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego wiąże się ze zwiększeniem aktywności AT III [23, 24]. W piśmiennictwie większość autorów wskazuje na podwyższone stężenie t-PA:Ag jako czynnika ryzyka zawału serca. Wysokiemu stężeniu antygeny t-PA, jako zagrożeniu wystąpienia zawału, towarzyszy często duża aktywność PAI-1. Zasugerowano, że pierwotnie wysoka aktywność PAI-1 odpowiada za obniżoną aktywność fibrynolityczną osocza i może odgrywać istotną rolę w powstawaniu zakrzepu w naczyniu wieńcowym [25, 26]. Niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia zawału serca okazały się podwyższone stężenia kompleksów PAP i D-dimerów. Uaktywnienie fibryny wtórnie do aktywacji krzepnięcia powoduje pojawienie się podwyższonych stężeń tych markerów zapowiadających wystąpienie incydentów wieńcowych, nawet we wczesnym okresie obserwacji, a zwłaszcza zawału serca i nagłego zgonu sercowego [27]. U osób z miażdżycą naczyń i chorobą niedokrwiennej serca obserwowano również wzrost zawartości czynnika

von Willebranda, uważanego za markera uszkodzenia śródbłonka. Czynnikiem ten odzwierciedla zwiększone ryzyko wystąpienia zawału, ponownego zawału oraz zgonu [25].

U pacjentów z ostrym zawałem serca stwierdzono znamienne różnice stężeń markerów generacji trombiny, układu fibryny oraz uszkodzenia śródbłonka w porównaniu z grupą kontrolną.

Uwzględniając stwierdzane w doniesieniach i badaniach własnych wyższe wartości stężeń IgE u pacjentów z chorobą niedokrwiennej serca, zwłaszcza u osób z zawałem serca, oraz podwyższone parametry lipidowe i markery umożliwiające wykrycie zagrożenia zakrzepowego u tych chorych, wydawało się konieczne zbadanie korelacji IgE zarówno z parametrami lipidowymi, jak i z możliwie reprezentatywnymi czynnikami hemostazy. Ocena związku IgE z markerami krzepnięcia i fibryny mogła rzucić światło na rolę IgE jako ewentualnego współuczestnika procesu choroby niedokrwiennej serca.

W dostępnym piśmiennictwie nie odnaleziono doniesień dotyczących związku IgE z markerami zaburzeń hemostazy u ludzi, poza obserwacjami Szczeklika i wsp. [8], którzy jako pierwsi zwrócili uwagę na opóźnienie generacji trombiny u chorych z zawałem serca i wysokim stężeniem IgE w surowicy (śr. geom. > 70 kU/l). Wydawało się więc niezbędne rozszerzenie oceny ewentualnego związku IgE nie tylko z markerami generacji trombiny, ale również z innymi wskaźnikami osoczowej aktywacji krzepnięcia, markerami fibryny osoczowej i uszkodzenia śródbłonka.

Korelacja IgE z powyższymi czynnikami u wszystkich badanych przez autorów pacjentów z chorobą wieńcową, bez względu na wartość stężenia IgE, nie wykazała znamienności statystycznej, poza ujemną, statystycznie istotną korelacją z PAP u osób z zawałem ( $p < 0,05$ ). Korelacja stężenia IgE z log (TAT) była bliska znamienności statystycznej. Natomiast u osób z zawałem, ale ze stężeniem IgE powyżej 100 kU/l oraz powyżej 150 kU/l i 200 kU/l stwierdzono statystycznie istotne dodatnie związki log (IgE) z parametrami lipidowymi oraz z osoczymi parametrami trombinogenezy.

Możliwy związek dyslipidemii i zaburzeń immunologicznych z ostrymi epizodami wieńcowymi wykazały wyniki 5-letniej prospektywnej obserwacji mężczyzn z zaburzeniami lipidowymi (stężenia cholesterolu nie-HDL > 200 mg%), prowadzonej przez Kovanena i wsp. [28] w ramach *Helsinki Heart Study*. W badaniu tym starano się ocenić związek między stężeniami immunoglobulin E, A i G w surowicy a wielkością ryzyka wystąpienia incydentów wieńcowych (zawał serca zakończony lub niezakończony

zgonem bądź nagłą śmierć sercowa). Wyniki wykazały, że ryzyko choroby wieńcowej pozostawało w znaczącej korelacji ze stężeniami IgE, niezależnie od innych czynników ryzyka, takich jak: wiek, palenie tytoniu oraz podwyższone ciśnienie tętnicze. Ryzyko u osób ze stężeniem IgE w najwyższym kwartylu było nawet 2,8-krotnie większe w porównaniu z badanymi, u których stężenie tej immunoglobuliny w surowicy mieściło się w najniższym kwartylu.

Znajdując ścisły związek między podwyższonym stężeniem immunoglobulin a zwiększonym stężeniem lipidów w osoczu, a zwłaszcza cholesterolu, u chorych z zawałem serca, autorzy stwierdzili, że mechanizmy odpornościowe uczestniczą w rozwoju procesu miażdżycowo-zakrzepowego, których wynikiem jest zawał serca [28]. W niniejszej pracy, podobnie jak w wyżej cytowanych doniesieniach, zarówno triglicerydy, jak i cholesterol frakcji HDL nie wykazywały tak silnego związku z podwyższonymi stężeniami IgE, jak stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL. Zwraca natomiast uwagę związek IgE z Lp(a), która łączy wpływ czynników lipidowych i zakrzepowych na powstawanie miażdżycy [29, 30].

Stwierdzana w niniejszych badaniach dodatnia korelacja wyższych wartości IgE zarówno z kompleksami TAT i AT III, jak i z cholesterolem całkowitym, frakcji LDL i Lp(a) może również świadczyć o związku tej immunoglobuliny z czynnikami odgrywającymi istotną rolę w procesie miażdżycowo-zakrzepowym. Związek stężeń IgE z markerami fibrynolizy w przeprowadzonych przez autorów badaniach nie był przekonujący. Spostrzegano w nich co prawda ujemny związek stężeń IgE z kompleksami PAP u wszystkich badanych z zawałem serca, ale przy wyższych stężeniach IgE nie był on istotny.

Ocena bezpośredniej korelacji między stężeniem IgE a badanymi markerami wewnątrzczyniowej aktywacji krzepnięcia i fibrynolizy u chorych w początkowym okresie po zawałe serca jest dość trudna. Wynika to ze znacznych i wielokierunkowych zmian dokonujących się w hemostazie zarówno pod wpływem samego zawału, jak i stosowanego leczenia. W niniejszych badaniach stwierdzono, że zarówno 7., 14., jak i 40. dnia po zawałe utrzymywała się dodatnia znamienna korelacja przyrostów stężeń IgE z przyrostami stężeń TAT, co potwierdziło wykazany już związek między tymi dwoma parametrami w 1. dniu zawału (odpowiednio:  $p < 0,02$ ,  $0,05$  i  $0,02$ ).

W dotychczasowych publikacjach nie znaleziono innych podobnych obserwacji dotyczących związku dynamiki IgE i tych czułych markerów trombinogenezy w przebiegu ostrego zawału serca.

## Wnioski

1. U osób z ostrym zawałem serca stwierdza się istotny wzrost stężeń osoczowych markerów trombinogenezy i aktywacji fibrynolizy.
2. Obserwowana dodatnia korelacja stężeń IgE powyżej 100 kU/l z parametrami lipidowymi i markerami wewnątrzczyniowej aktywacji krzepnięcia o zwiększającej się istotności wraz ze wzrostem stężenia IgE, jak również utrzymująca się dodatnia korelacja przyrostów wartości IgE i kompleksów TAT po zawałe mogą świadczyć o istotnym związku tej immunoglobuliny z czynnikami odgrywającymi znamienną rolę w procesie lipidowo-zakrzepowym.
3. Podwyższone stężenie IgE może być uznane za marker procesu miażdżycy i parametr potwierdzający udział hemostatycznych czynników ryzyka w rozwoju choroby niedokrwiennej serca.

## Piśmiennictwo

1. Koenig W., Meisinger C., Baumert J., Khuseynova N., Lowel H. Systemic low-grade inflammation and risk of coronary heart disease: results from the MONICA/KORA Augsburg Cohort Studies. *Gesundheitswesen.* 2005; 67 (supl. 1): 62–67.
2. Libby P., Hansson G.K. Involvement of the immune system in human atherogenesis: current knowledge and unanswered questions. *Lab. Invest.* 1991; 64: 5–15.
3. Lopes-Virella M.F., Virella G. Atherosclerosis and autoimmunity. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1994; 73: 155–167.
4. Bittner V. Atherosclerosis and the Immune system. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1395–1396.
5. Liu C., Waters D.D. *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis: from Koch postulates to clinical trials. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2005; 47: 230–239.
6. Jaremo P., Richter A. *Chlamydia pneumoniae* IgG and the severity of coronary atherosclerosis. *Eur. J. Intern. Med.* 2004; 15: 508–510.
7. Criqui M.H., Lee E.R., Hamburger R.N. i wsp. IgE and cardiovascular disease. *Am. J. Med.* 1987; 82: 964–968.
8. Szczeklik A., Dropiński J., Góra P.F. Serum immunoglobulin E and sudden cardiac arrest during myocardial infarction. *Cor. Artery Dis.* 1993; 4: 1029–1032.
9. Langer R.D., Criqui M.H., Feigelson H.S. i wsp. IgE predicts nonfatal myocardial infarction in men. *J. Clin. Epidemiol.* 1996; 49: 203–209.
10. Tokac M., Ozdemir A., Yazici M. i wsp. Is the beneficial effect of preinfarction angina related to an immune response? *Jpn. Heart J.* 2004; 45: 205–215.

11. Ma H., Kovanen P.T. IgE-Dependent generation of foam cells: an immune mechanism involving degranulation of sensitized mast cells with resultant uptake of LDL by macrophages. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 1995; 15: 811–819.
12. Metzler B., Qingbo X. The role of mast cells in atherosclerosis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1997; 114: 10–14.
13. Report from XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology. Madrid. *Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol.* 1996; 2 (supl. 1): 1–9.
14. Uehara Y., Urata H., Ideishi M., Arakawa K., Saku K. Chymase inhibition suppresses high-cholesterol diet-induced lipid accumulation in the hamster aorta. *Cardiovasc. Res.* 2002; 55: 870–876.
15. Marone G., Crescenzo G., Marino I., Patella V., Adt M., Genovese A. The role of human heart mast cell in systemic and cardiac anaphylaxis. XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology 1995: 459–466.
16. Zawilska K. Markery wewnątrznaczyniowej aktywacji krzepnięcia. *Acta Haematol. Pol.* 1994; 25 (supl. 2): 27–33.
17. Bauer K.A. New markers for in vivo coagulation. *Curr. Opin. Haematol.* 1994; 1: 341–346.
18. Lewandowski M., Mamont M., Sadowski Z. Współczesne poglądy na rolę niektórych czynników hemostazy w patogenezie choroby wieńcowej. *Pol. Arch. Med. Wew.* 1998; 99: 233.
19. Tataru M.C., Heinrich J., Junker R. i wsp. D-dimers in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 1493–1502.
20. Szczeklik A., Królikowska W., Dropiński J., Musiał J. Continuous generation of thrombin following acute myocardial infarction (AMI). *Thromb. Haemost.* 1993; 69: 296–296.
21. Ehlers R., Buttcher E., Eltzhing H.K. i wsp. Correlation between ST-T-segment changes with markers of hemostasis in patients with acute coronary syndromes. *Cardiology* 2002; 98: 40–45.
22. Meade T.W., Cooper J., Miller G.J. i wsp. Antithrombin III and arterial disease. *Lancet* 1991; 338: 850–851.
23. Cortellaro M., Boschetti C., Cofrancesco E. i wsp. The PLAT Study: a multidisciplinary study of hemostatic function and conventional risk factors in vascular disease patients. *Atherosclerosis* 1991; 90: 109–118.
24. Cavusoglu Y., Gorenek B., Alpay S. i wsp. Evaluation of C-reactive protein, fibrinogen and antithrombin-III as risk factors for coronary artery disease. *Isr. Med. Assoc. J.* 2001; 3: 36–38.
25. Smith F.B., Lee A.J., Fowkes F.G.R. i wsp. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 3321–3325.
26. Van der Bom J.G., de Knijff P., Haverkate F. i wsp. Tissue Plasminogen Activator and Risk of Myocardial Infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 95: 2623–2627.
27. Figureas J., Monasterio Y., Lidon M.R. i wsp. Thrombin formation and fibrinolytic activity in patients with acute myocardial infarction or unstable angina: in hospital course and relationship with recurrent angina at rest. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 2044–2046.
28. Kovanen P.T., Mäntäri M., Palosuo T., Manninen V., Aho K. Prediction of myocardial infarction in dyslipidemic men by elevated levels of immunoglobulin classes A, E and G, but not M. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1434–1439.
29. Fujino T., Katou J., Fujita M. i wsp. Relationship between serum lipoprotein(a) level and thrombin generation to the circadian variation in onset of acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001; 155: 171–178.
30. Nguyen T.T., Ellefson R.D., Hodge D.O. i wsp. Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein(a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in community-based cohort of 9936 men and women. *Circulation* 1997; 96: 1390–1397.