

# Proces zapalny a przebudowa lewej komory u chorych po zawale serca

dr hab. n. med. Marianna Janion

Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Humanistyczno-Przyrodniczy J. Kochanowskiego, Kielce



Procesy zapalne odrywają główną rolę w rozwoju miażdżycy i w występowaniu jej powikłań – ostrych zespołów wieńcowych (OZW) oraz udarów mózgu. Złożone interakcje w błonie wewnętrznej tętnic pomiędzy komórkami jednojądrzastymi, neutrofilami, śródbłonkiem, komórkami mięśni gładkich, czynnikami wzrostu, inter-

leukinami i chemokinami odpowiadają za destabilizację blaszki miażdżycowej i mają wpływ na przebieg OZW i zjawisko reperfuzji.

## Etapy przebudowy lewej komory

Zamknięcie tętnicy wieńcowej powoduje powstanie obszaru martwicy już po 2 godz., a następnie w okresie do 72 godz. dochodzi do ekspansji zawału, czyli ścieńczenia ściany i poszerzenia strefy martwicy. Jest to wczesna faza przebudowy serca, rozumiana jako złożony zespół zmian strukturalnych i czynnościowych o charakterze adaptacyjnym, które powstały na skutek patologicznych obciążeń. Dalsze, trwające powyżej 72 godz. zmiany w obrębie blizny pozawałowej i w pozostałym mięśniu lewej komory (LK) nieobjętym zawałem charakteryzują późną fazę przebudowy [1]. W konsekwencji u części chorych dochodzi do powiększenia jamy LK, zmiany kształtu na kulisty, zwiększenia masy na skutek kompensacyjnego przerostu ścian poza strefą zawału oraz pogorszenia jej czynności.

Dynamiczny, o zróżnicowanym nasileniu proces przebudowy serca zależy od wielu czynników, m.in. aktywności neurohumoralnej, czynników mechanicznych, genetycznych, nasilenia procesu zapalnego. Jednakże najistotniejszy jest czas do przywrócenia drożności tętnicy dozawałowej, jej utrzymanie oraz stan perfuzji tkankowej. Szybkie, skuteczne przywrócenie przepływu wieńcowego, również w zakresie mikrokrążenia, wiąże się niewątpliwie z zahamowaniem ekspansji zawału, przyspieszeniem powstawania blizny, zahamowaniem powiększania się LK i ograniczeniem przebudowy. De Luca wykazał spadek skuteczności leczenia inwazyjnego w miarę narastania czasu do otwarcia tętnicy dozawałowej – roczna śmiertelność wzrastała z 4,4% przy opóźnieniu do 2 godz. do 9,7%, jeśli opóźnienie wynosiło 2–6 godz. [2].

Mimo niewątpliwego postępu terapii, jakim jest powszechnienie mechanicznego przywrócenia drożności tętnicy dozawałowej, niepokojącym zjawiskiem pozostaje istotny odsetek chorych, u których dochodzi jednak do negatywnej przebudowy LK. Wykazano, że po upływie 6 miesięcy u ok. 30% pojawia się rozstrzeń LK, która w istotny sposób wpływa na 5-letnią śmiertelność [3]. Dlatego badania nad rolą innych czynników wpływających na przebudowę LK, takich jak zwiększona aktywność neurohumoralna czy aktywność procesu zapalnego, pozwalają już obecnie lepiej rozumieć zachodzące procesy, a w niedalekiej przyszłości mogą przyczynić się do ich korzystnej modyfikacji.

## Przebieg reakcji zapalnej

Teoria wyjaśniająca progresywną naturę pozawałowej przebudowy serca i patofizjologii pozawałowej niewydolności serca (NS) rozszerzyła się w ostatnich latach o rolę zjawisk zapalno-immunologicznych. Okazuje się, że zaburzenia hemodynamiczne są skutkiem aktywacji układów neuroendokrynnego i immunologicznego.

Badania nad przebiegiem reakcji zapalnej w zawale trwają od blisko 40 lat, kiedy to po raz pierwszy opisano aktywację układu dopełniacza przez uwalnianie, bogate w mitochondria fragmenty miocytów podczas dokonującej się martwicy. W ciągu ostatniej dekady postęp, jaki dokonał się w biologii molekularnej i immunologii, pozwolił nam lepiej poznać mechanizmy procesów zachodzących w organizmie na poziomie nie tylko komórek, lecz również mediatorów. Aktualne dane pochodzące z dobrze zaplanowanych badań klinicznych oraz eksperymentalnych modeli zwierzęcych ugruntowały naszą wiedzę na temat aktywności reakcji zapalnej podczas ostrej fazy zawału i przyczyniły się do poznania roli przewlekłego procesu zapalnego w rozwoju pozawałowej NS.

W zawale serca nagłe zamknięcie tętnicy prowadzi do martwicy miocytów i w odpowiedzi na nią wyzwała reakcją zapalną, szczególnie nasiloną w obszarze martwicy i w strefie granicznej. Charakteryzuje ją równowaga złożonych interakcji międzykomórkowych (leukocyty, śródbłonek, płytki krwi) oraz molekuł regulujących różnorodne procesy (chemokiny, interleukiny, integryny). Jest to nieodłączna cecha przebiegu procesu gojenia, procesu korzystnego, skutkującego powstaniem stabilnej blizny po-

zawałowej. Zaburzenie tej delikatnej, złożonej równowagi powoduje wystąpienie nadmiernej reakcji zapalnej, która może spowodować rozwój negatywnej przebudowy LK manifestującej się powiększeniem jej wymiarów i wystąpieniem NS.

W rozwoju reakcji zapalnej w zawale serca istotną rolę odgrywa zarówno odpowiedź humoralna z aktywacją klasycznej drogi układu dopełniacza, z uwolnieniem wolnych rodników tlenowych, uruchomieniem kaskady cytokin, jak i komórkowa. Nadmierna kumulacja neutrofilii, monocytów, eozynofili, limfocytów T i B w obszarze reperfuzji może odgrywać zasadniczą rolę w uszkodzeniu mięśnia sercowego. Leukocyty uwalniają substancje nasilające agregację płytek, wazokonstrykcję. Pod wpływem cząstek adhezyjnych z grupy selektyn i integryn wchodzą w specyficzne interakcje ze śródbłonkiem, co skutkuje uwięzieniem i mechanicznym zablokowaniem mikrokrążenia (*no reflow phenomenon*). Poprzez specyficzne ligandy łączą się z miocytami i produkują toksyczne substancje, bezpośrednio je uszkodzając. Pod wpływem chemokin (m.in. IL-8, MCP-1) dochodzi do proliferacji i aktywacji ich zdolności fagocytarnych, cytotoksycznych, uwolnienia histaminy i leukotrienów.

Podkreśla się, że ten złożony przebieg procesu zapalnego ma miejsce głównie w okresie reperfuzji niedokrwionej tkanki. Ponowny dopływ tlenu do tych obszarów powoduje powstanie dużych ilości wolnych rodników tlenowych, które działają toksycznie, uszkodzają mioocyty i komórki śródbłonka głównie poprzez aktywację cytokin. Istotną rolę w zwiększonej ekspresji genów cytokin i cząsteczek adhezyjnych odgrywa czynnik transkrypcyjny NF- $\kappa$ B aktywowany przez TNF- $\alpha$ , IL-1B oraz wolne rodniki.

Znaczenie wielokierunkowego działania cytokin w złożonym procesie pozawałowej przebudowy serca będącej konsekwencją stresu oksydacyjnego, mechanicznego i neurohormonalnego jest przedmiotem wielu prac badawczych. Cytokiny prozapalne (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) występują w niewielkich ilościach w zdrowych sercach, ich stężenia gwałtownie rosną już w pierwszych godzinach zawału, osiągając najwyższe poziomy w strefie granicznej (50-krotny wzrost ekspresji mRNA w obszarze zawału dla tych cytokin i 15-krotny poza obszarem martwicy), i zależą od obszaru martwicy. W małym zawale ich stężenie szybko, w ciągu tygodnia, może wrócić do normy, w rozległym – utrzymuje się dłużej lub dochodzi do ponownego jego wzrostu [4]. Istotną kaskadą zjawisk prowadzących do przebudowy jest synteza i degradacja włókien kolagenowych. Do potencjalnych mechanizmów molekularnych zaangażowanych w ten proces, inicjowanych przez IL-6, należy zmiana fenotypu miocytów, ich przerost lub apoptoza oraz aktywacja metaloproteinaz. Są one głównymi mediatorami przebudowy macierzy zewnątrzkomórkowej. Ich zwiększona aktywność skutkuje większą zawartością kolagenu i bardziej nasiloną dysfunkcją rozkurczową, a nasilenie ekspresji cytokin w obszarach nieobjętych zawałem zwiększa włóknienie.

Badacze wykazali, że wyższe stężenie IL-6 koreluje z rozleglejszym obszarem martwicy, cięższym stanem klinicznym i większą aktywnością humoralną prowadzącą do rozstrzeni LK i rozwoju NS.

Stężenie białka CRP, syntetyzowanego w wątrobie głównie pod wpływem IL-6, w zawale serca wzrasta od początku objawów, osiągając szczyt po ok. 50 godz. Stężenie CRP mierzone przed upływem 6 godz. jest związane z reakcją zapalną toczącą się w blaszce miażdżycowej, a po 6 godz. może odzwierciedlać zapalenie w obszarze martwicy lub niedokrwienia [5]. Interleukina 10, działając na makrofagi i monocyty, powoduje zmniejszenie wydzielania TNF- $\alpha$  i IL-1. Hamuje także wytwarzanie wolnych rodników i minimalizuje pobudzenie układu krzepnięcia. Stwierdzono też jej silne działanie immunomodulujące w odpowiedzi na superantygeny, co wiązało się ze spadkiem śmiertelności wśród chorych. Ta cytokina osłabia więc odpowiedź zapalną, przeciwdziała także uszkodzeniu komórek mięśnia sercowego wywołanemu przez inne cytokiny prozapalne [6].

Wykazanie w pracy Łukasza Karpińskiego i wsp. związków pomiędzy podwyższonym stężeniem w surowicy IL-6 i CRP a upośledzeniem funkcji skurczowej i rozkurczowej, a także protekcyjnego wpływu IL-10 jest cenną obserwacją potwierdzającą udział tych czynników w pozawałowym uszkodzeniu mięśnia sercowego. Badanie to zwraca uwagę nie tylko na wysoką przydatność predykcyjną tych markerów, co było już niejednokrotnie podnoszone w innych pracach, ale także – poprzez powiązanie wymienionych wskaźników biochemicznych i echokardiograficznych – wskazuje na ich rolę w procesie pozawałowej przebudowy serca i w konsekwencji rozwoju NS. Znaczenie tego typu prac jest duże. Dokumentując przebieg procesu zapalnego, oceniają wartość stratyfikacyjną markerów tego stanu, co może lepiej identyfikować chorych wysokiego ryzyka. Wskazują na ich ewentualną przydatność w monitorowaniu terapii, a także na możliwości ingerencji terapeutycznej w złożony świat interleukin, co mogłoby przynieść w przyszłości wymierne korzyści. Musimy również zdawać sobie sprawę z ograniczeń. Badając przebieg procesu zapalnego w obszarze zawału, oceniamy niestety tylko wskaźniki zapalne oznaczone we krwi obwodowej, które cechuje znaczna zmienność wartości i które być może tylko w niewielkim stopniu odzwierciedlają rzeczywiste jego nasilenie.

Podsumowując, wnikliwa analiza wyników prac eksperymentalnych i badawczych wskazuje, że aktywność procesu zapalnego jest proporcjonalna do obszaru zawału, na który w istotny sposób wpływa czas od zamknięcia do udroźnienia tętnicy. Dlatego w aktualnych wytycznych tak dużo miejsca poświęcono poprawie organizacji opieki medycznej mającej na celu skrócenie tego czasu. Natomiast złożoność procesu zapalnego toczącego się w mięśniu serca od początku zamknięcia tętnicy wieńcowej wskazuje na potrzebę jego poznawania i poszukiwania potencjal-

nych, dodatkowych – obok otwarcia tętnicy dozawałowej w jak najkrótszym czasie od początku bólu – strategii terapeutycznych przeciwdziałających negatywnym skutkom nadmiernie nasilonego procesu zapalnego. Niestety, dotychczas nie potwierdzono skuteczności leczenia przeciwzapalnego w ograniczeniu rozległości zawału serca w praktyce klinicznej, mimo udokumentowania jej w licznych badaniach doświadczalnych. Okazało się, że ani zastosowanie sterydów – silnych leków o działaniu przeciwzapalnym, ani zablokowanie układu dopełniacza (COMMA, APEX AMI), jak również zastosowanie przeciwciał monoklonalnych przeciwko integrynie CD-18 (FESTIVAL), ani próby leczenia antycytokinowego (RENAISSANCE, RECOVER) nie przyniosły oczekiwanych korzyści u chorych z OZW. Intensywność przebiegającego procesu zapalnego i możliwość jej modyfikacji odgrywają jednak znaczącą rolę w pozawałowej negatywnej przebudowie lewej komory. Może o tym świadczyć udokumentowana skuteczność inhibitorów konwertazy i statyn, których jednym z mechanizmów działania jest hamowanie reakcji zapalnej.

#### Piśmiennictwo

1. Sutton J, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction. Pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000; 101: 2981-8.
2. De Luca G, Suryapranata H, Ottevanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004; 109: 1223-5.
3. Bolognese L, Neskovic A, Parodi G, et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty; patterns of left ventricular dilatation and long-term prognostic implications. *Circulation* 2002; 106: 2351-7.
4. Gwechenberger M, Mendoza LH, Youker KA, et al. Cardiac myocytes produce interleukin-6 in culture and in viable border zone of reperfused infarctions. *Circulation* 1999; 99: 546-51.
5. Yip HK, Wu CJ, Chang HW, et al. Levels and values of serum high-sensitivity C-reactive protein within 6 hours after the onset of acute myocardial infarction. *Chest* 2004; 126: 1417-22.
6. Mälarstig A, Eriksson P, Hamsten A, et al. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart* 2008; 94: 724-9.