

РОЛЯТА НА ВЪЗПАЛЕНИЕТО В РАЗВИТИЕТО НА ОСТРИ КОРОНАРНИ СИНДРОМИ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС И БЕЗ НАРУШЕНИЯ НА ГЛИКЕМИЯТА

Ж. ЧЕРНЕВА¹

¹Катедра по вътрешни болести, Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“, МУ – София

THE ROLE OF INFLAMMATION IN THE DEVELOPMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROME IN PATIENTS WITH AND WITHOUT DYSGLYCEMIA

ZH. CHERNEVA¹

¹Department of Internal Diseases, Clinic of Cardiology, MHAT "Aleksandrovska", MU – Sofia

Резюме. През 1999 г. The American Heart Association обявява диабета за сърдечно-съдово заболяване. Атеросклеротичните лезии в големите съдове могат да предшестват развитието на диабета, което показва, че двата процеса имат общи патогенетични пътища. Връзката на дисгликемията с исхемичната болест на сърцето (ИБС) се осъществява от наличието на персистиращо възпаление. В него участват голям брой субстанции, известни като цитокини – интерлевкини, матриксини, острофазови белтъци, адхезионни молекули, химиокини – моноцитният хемоатрактантен белтък и неговите изоформи, тумор-некротичният фактор, интерфероните и др. Те играят съществена роля във всеки етап от атеросклерозата – от първоначалното привличане на циркулиращи клетки към ендотела до отслабване на фиброзната шапка и руптура на плаката. От друга страна, посочените биомаркери са свързани и с нарушенията на глюкозния метаболизъм. При пациенти със затлъстяване и дисгликемия например е налице повишен интерлевкин-8, което стимулира адхезията на моноцитите към ендотелните клетки. При пациенти със захарен диабет тип 2 е увеличена концентрацията на IL-18 и TNF- α . Тези факти в голяма степен потвърждават теорията за общи патогенетични механизми като биологично явление на двете заболявания и подчертават значението и необходимостта от по-обстойно изучаване на цитокините в областта на сърдечно-съдовата диабетология. Тяхното терапевтично повлияване – прилагането на активатори за протективните интерлевкини и инхибитори за интерлевкините с неблагоприятен ефект, потискане на секрецията на TNF- α и матриксините, може да бъде важен подход за едновременния контрол на атеросклерозата и диабета.

Ключови думи: възпалителни цитокини, остър коронарен синдром, прогноза

Summary. In 1999, the American Heart Association stated that diabetes mellitus is a “cardiovascular disease”. Large vessel atherosclerosis can precede the development of diabetes, suggesting that rather than atherosclerosis being a complication of diabetes, both conditions may share genetic and environmental antecedents. The common link between dysglycemia (diabetes mellitus and disturbances of glucose homeostasis – impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance) and coronary heart disease is due to the persistent inflammation. Inflammatory cytokines (interleukines, matrixins, adhesion molecules, acute-phase proteins, chemokines, TNF-alpha) play an important role at each step in the pathogenesis of atherosclerosis – from the initial adhesion of cells to the endothelium to the destabilization of the plaque and its rupture. On the other hand, they are associated with impairments of glucose metabolism too. For example, it was found that obese patients with impaired fasting glucose exhibit elevated concentrations of interleukin (IL)-8, that increases monocyte adhesion to human aortic endothelial cells. In patients with diabetes mellitus and obesity, the concentration of TNF-alpha and IL-18 is also increased. These facts further support the unifying etiologic theory of diabetes and heart disease, emphasizing the importance of a cardiovascular diabetologic approach to these cytokines for future research. A pharmacologic simultaneous targeting of interleukins and matrixins might provide an effective means to concurrently control both atherosclerosis and diabetes.

Key words: inflammatory cytokines, acute coronary syndrome, prognosis

„Уязвима” – НЕСТАБИЛНА ПЛАКА

Понятието *уязвима плака* се използва за атеросклеротична плака, предразположена към руптура, ерозия или фисура с последваща тромбоза. Тромбозиралата плака от своя страна е свързана с остър коронарен синдром (ОКС) – миокарден инфаркт със и без ST-елевация, нестабилна ангина или внезапна сърдечна смърт. В този смисъл *уязвимата плака* е преклинически термин и нейното точно диагностициране изисква предимно инвазивни методи.

Най-сензитивен от тях е вътресъдовата ултрасонография. За разлика от ангиографията тя дава информация за хистологичната структура на този вид плаки. Те са богати на протеоглигани, липиди и малко гладкомускулни клетки. Възпалителните клетки са предимно в руптуриралите плаки и само 20-30% в тези с ерозия и фисура. Ето защо възпалителните биомаркери сами по себе си не са надежден показател за *уязвима плака*.

Доказано е, че 2/3 от ОКС се дължат на този вид плаки. *Уязвимите* плаки намаляват напречното сечение на съда с > 75%, а диаметърът – с около < 50%. Лезия без сигнификантна стеноза е с по-голяма вероятност да оклузира в сравнение с тази с 90% стеноза. Установено е, че *уязвимите* плаки „заемат около 35% от 27 cm дължина на коронарни артерии при пациенти с ОКС [11].

ВЪЗПАЛЕНИЕ И ТРОМБОЗА

Съществува силна връзка между възпалението и тромбозата, като двата процеса взаимно се повлияват. Възпалителните цитокини индуцират прокоагулантни молекули в ендотелните клетки – фактор на Willebrand, тъканен фактор и инхибитори на плазминогеновия активатор – PAI-1 и PAI-2. Активирани възпалителни клетки също продуцират молекули, които допринасят за тромбогенезата – тъканния фактор и тромбина, които водят до тромбоцитна активация. По-важните възпалителни медиатори, свързани с тромбогенезата, са: IL-1, IL-4, IL-6, CRP, CD40 ligand. IL-1 провокира синтеза на PAI-1 в ендотелните клетки, докато IL-4 активира тъканния плазминогенов актива-

тор чрез моноцитите. IL-6 не само повишава плазмената концентрация на CRP в черния дроб, но също така фибриногена, PAI-1 и серумния амилоиден протеин. От друга страна, CRP увеличава нивата на левкоцитните адхезионни молекули и хемокини в ендотелните клетки. Той показва синергичен ефект с бактериалните полизахариди, активирайки моноцитния растежен фактор. Клетъчноповърхностната сигнализираща система CD40 ligand (CD154), свързвайки се с левкоцитите, индуцира експресията на тъканния фактор. Това доказва, че възпалението благоприятства тромбозата, като противовъзпалителното лечение има антиромботичен ефект и обратно [1, 15].

ВЪЗПАЛИТЕЛНИ БИОМАРКЕРИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОКС СЪС И БЕЗ НАРУШЕНИЯ НА ГЛИКЕМИЯТА

Възпалителният процес в съдовата стена играе водеща роля в патогенезата на острите коронарни синдроми (ОКС). При тези пациенти са повишени нивата на възпалителните медиатори в сравнение с тези със стабилна стенокардия. Наблюдава се активиране на възпалителни клетки не само във виновните лезии, но във всички коронарни и екстракоронарни артерии. Доказано е участието на специален щам Т-клетки CD4+CD28 null. Те имат цитолитична активност и активират допълнително имунните реакции. От друга страна, същите отделят IFN-gamma, като стимулират макрофагите/моноцитите и създават порочен кръг.

Според някои поучвания съществуват различни патофизиологични механизми в развитието на ОКС при пациенти със и без захарен диабет. Доказано е обаче, че тежестта на коронарната болест е по-силно свързана с нарушеното отношение на провъзпалителни (hs CRP, TNF-alfa, IFN-gamma, IL-2)/антивъзпалителни (IL-10) цитокини в сравнение с нарушенията на гликемията. Ето защо за определянето на прогнозата при пациенти със STEMI със или без дисгликемия след реваскуларизация е по-точно използването на няколко биомаркера едновременно [6, 19].

Интерлевкини

Интерлевкините са едни от най-често продуцираните цитокини при ОКС и дисгликемия. Съществуват противоречия по отношение на тяхната клинична интерпретация и значение. Причините за това са разнообразни: 1) повишените нива на интерлевкините при дадено заболяване не доказват, че има причинноследствена връзка между двете; 2) тези съединения са с многообразни и сходни функции; 3) много от тях имат плейотропно действие, тъй като взаимодействат с различни клетки; 4) инхибират или стимулират взаимно секрецията си; 5) често имат парадоксални ефекти, като упражняват протективно действие на едни клетки и увреждащо на други; 6) действието им зависи от концентрацията.

През последните две десетилетия е налице огромна база данни за интерлевкините, като значителна част от тях описват влиянието им върху диабета и ССЗ [4]. Наличието на обща възпалителна патогенеза при тези заболявания предполага, че действието на интерлевкините (протективно, вредно или неутрално) е еднопосочно.

TNF- α

В патогенезата на ОКС и нарушенията на гликемията вземат участие и много хемокини и растежни фактори – TNF- α , ICAM, VCAM и др.

С най-голямо клинично значение е TNF- α . Съществуват данни за повишени плазмени нива на TNF- α при пациенти както с ИБС, така и със захарен диабет. Те корелират с тези на CRP – основен острофазов белтък, свързан със системно възпаление [10]. Това показва, че дори при нормални концентрации на кръвната захар е налице възпалителен процес – причина за повишен сърдечно-съдов риск. Нива на гликемията над 4.9 mmol/l увеличават с 21% риска от неблагоприятния изход при болни с ИБС, като концентрацията на TNF- α е по-висока при пациенти с ОКС в сравнение с тези със стабилна ангина [7, 10].

При диабетици повишената продукция на TNF- α е свързана с увеличена концентрация на крайните гликирани продукти (AGEs) и техните рецептори (RAGE), на ре-

цепторите за лектин-подобните окислени липопротеини с ниска плътност (LOX-1 lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1) и NF- κ B (nuclear factor κ B). Съществува възпалителен процес дори при оптимален гликемичен контрол [23]. Дислипидемията, артериалната хипертония и обездвижването допълнително повишават секрецията на TNF- α от моноцитите. Високите нива на TNF- α както при диабетици, така и при пациенти с известна ИБС, определят необходимостта от по-строг контрол на рисковите фактори.

Матриксни металопротеинази

Матриксните металопротеинази (ММП/ММР) са група от 23 протеинази с обща структура. Те разграждат фибриларния колаген тип I и III, протеогликаните, колагена и еластина – основни компоненти на фиброзната атеросклеротична шапка. Експериментални данни при миши модели показват, че разграждането на екстрацелуларния матрикс от ММП определя не само стабилността на плаката, но и големината на миокардната руптура [17]. Van den Borne и сътр. [21] доказват значително по-високи нива на MMP-8 и MMP-9 в руптурирал в сравнение с неруптурирал миокарден инфаркт. Ролята на матриксните металопротеинази по отношение на деградацията на екстрацелуларния матрикс и тромбоцитната агрегация определя важното им значение за иницирането на ОКС. При 1127 пациенти с известна ИБС Blakenburg и сътр. [5] описват силна и независима връзка между плазмените нива на MMP-9 и четиригодишния риск от остри коронарни инциденти.

Въпреки големия интерес към значението на ММП и ТИМП (тъканните инхибитори на ММП) системата за стабилността на плаката съществуват малко данни относно тяхната експресия при пациенти със захарен диабет тип 2 и клинично неизявена коронарна болест. Според последните проучвания няма разлика в нивата на MMP-9, MMP-3, MMP-1 и TIMP-1, секретирани от моноцитите, при пациенти без нарушения на гликемията и ИБС и при пациенти със захарен диабет тип 2 без клинично изявена коронарна болест. Това доказва, че при последната

група моноцитите експресират нормални нива на ММП и ТИМП преди да инфилтрират съдовата стена и да се трансформират в макрофаги. От друга страна, хроничната хипергликемия увеличава отговора на макрофагите към различните възпалителни маркери. Тя увеличава експресията на MMP-1 и MMP-9, стимулирана от IFN γ , като не оказва влияние върху тази на ендогенните инхибитори на ММП – TIMP-1 и TIMP-2. По този начин хипергликемията потенцира разграждане на матрикса в атеросклеротичната плака и нейното дестабилизиране [18]. Установена е по-високата концентрация на ММП-9 при диабетици с транзиторни нарушения на мозъчното кръвообращение и рестенози след ангиопластика [16].

Всички тези факти потвърждават сложните патофизиологични процеси, обуславящи високите нива на ММП при диабетици и по-големия риск от сърдечно-съдово заболяване (ССЗ). Разясняването на тяхната роля ще допринесе за въвеждането на специфични и ефективни инхибитори на ММП.

hs CRP

hs CRP е член на семейството на пентраксин протеините – част от вродената имунна система. Той е възпалителен маркер с прогностично значение за развитие на ОМИ, мозъчен инсулт, ХАНК и внезапна сърдечна смърт при здрави индивиди или за повторен инцидент при пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване. Плазменият му полуживот е 18-20 часа, като измерването му изисква усредняване на минимум две отделни стойности, взети най-малко през две седмици. При нива на показателя < 1, 1-3, > 3 mg/l рискът е съответно нисък, умерен или висок. Нива на hs CRP < 0.5 mg/l не са индикатор за развитие на ССЗ, докато тези > 10 mg/l говорят за много висок риск. Прогностичната роля на hs CRP след преживян миокарден инфаркт е по-слаба от тази при ОКС или при първична превенция. Приема се, че стойности между 3-15.5 mg/l са абнормни при вече известна ИБС [3].

hs CRP е не само маркер за съдово възпаление, но е и медиатор в процеса на атерогенеза. Той атенюира синтеза на азотен окис,

като потиска експресията на ензима eNOS; стимулира експресията на PAI-1, окислението на LDL и тяхната ендоцитоза от макрофагите; потенцира производството на тъканен фактор от моноцитите; активира системата на комплемента; стимулира отделянето на IL-1b, IL-6, TNF-alpha; медира действието на моноцитния хемоатрактантен протеин-1 в ендотелните клетки и увеличава експресията на ICAM-1 и VCAM-1 [3, 12].

Kushner и сътр. доказват, че при пациенти с ОКС hs CRP се покачва незначително в началото, удвоява се на 8-ия час, достига пик 2-ро-4-то денонощие и възстановява изходната си концентрация след 2-4 седмици [8]. Muller и сътр. доказват краткосрочното и дългосрочното прогностично значение на hs CRP при пациенти с ОКС, подложени на ранна реваскуларизация. TIMI IIa установява увеличен риск при повишени нива на hs CRP [12]. В проучванията FRISK, TIMI, CAPTURE при пациенти с ОКС този показател е независим прогностичен маркер от тропонина. Това показва, че hs CRP е с предиктивно значение дори при липса на миокардна некроза. Неговата плазмена концентрация остава непроменена след ангиопластика, ако изходно е била нормална, и обратно. Това доказва, че не руптурата на плаката, а повишеният възпалителен отговор към незначителни стимули е причината за високите нива на hs CRP. Тъй като възпалението не е лимитирано само във виновната лезия, локалното лечение с медикамент-излъчващ стент – DES (drug-eluting stent), може да не намали риска от бъдещ инцидент [3].

Според последни проучвания нива на hs CRP > 3 mg/l увеличават два пъти риска от обща смъртност. От друга страна, генетично повишените стойности на възпалителния медиатор не се асоциират с подобна зависимост. Това показва, че hs CRP е по-скоро маркер, а не медиатор за тежко скрито протичащо възпалително заболяване (напр. ХОББ или рак) [22].

Други възпалителни биомаркери при ОКС

Becker и сътр. установяват повишен риск от сърдечно-съдов инцидент при пациенти с ОКС при нива на фибриногена над

300 mg/dl [8]. Други възпалителни маркери с прогностично значение при ОКС, които са в процес на изучаване, са: IL-6, В-натрий-уретичен пептид (BNP), липопротиенасоцирана фосфолипаза А2 (Lp-PLA2), миелопероксидазата (MPO), асоцииран с бремеността плазмен протеин А (PAPP-A), гама-глутамил трансептидаза (ГГТ) [12]. Доказано е, че нивата на ГГТ и тези на hs CRP са повишени и взаимно свързани при пациенти с ОКС. ГГТ, подобно на hs CRP, е отговорен за окислението на LDL и участва в процеса на атерогенезата [9].

ВЪЗПАЛИТЕЛНИ БИОМАРКЕРИ ПРИ НОРМАЛНА НИВА НА ГЛИКЕМИЯ

При пациенти с ОКС възпалителните показатели (hs CRP, фибриноген, СУЕ, левкоцити) корелират с нивата на гликиран хемоглобин както при диабетици, така и при недиабетици. При нива на HbA_{1c} < 6.5% на шестия месец от инцидента е установена тенденция за намаляване на възпалителните биомаркери. HbA_{1c} е прогностичен маркер за сърдечно-съдова и обща смъртност независимо от наличието на дисгликемия [14].

При здрави лица 1% повишение на HbA_{1c} се асоциира със значимо повишение на сърдечно-съдовия риск [20]. То започва вероятно още при стойности на HbA_{1c} > 5.0%. От друга страна, Gerstein и сътр. доказват, че > 70% от болните с хронична застойна сърдечна недостатъчност имат HbA_{1c} > 6.0% [12]. Друго голямо проучване върху 250 000 души установява връзка между сутрешната гликемия на гладно и коронарния риск [1]. Те регистрират, че повишение на гликемията на гладно > 4.5 mmol/l се асоциира с увеличаване на риска от инсулт с 21%, от ИБС – с 23%, и от сърдечно-съдова смъртност – с 19%. Засега липсват представителни данни за ролята на постпрандиалната гликемия.

Това показва, че дори нормалните стойности на гликемията са асоциирани с персистиращо възпаление и сърдечно-съдов риск [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По-задълбоченото изучаване на възпалението и нарушенията на гликемията при

пациенти с ОКС е от значение за откриването на пациенти с по-висок риск от неблагоприятен изход и прилагането на нови терапевтични стратегии.

Библиография:

1. Ancey, C. et al. Secretion of IL-6, IL-11 and LIF by human cardiomyocytes in primary culture. – *Cytokine*, **18**, 2002, 199-205.
2. Asia Pacific Cohort Study Collaboration. Blood glucose and risk of cardiovascular disease in The Asia Pacific Region. – *Diabetes Care*, **27**, 2004, 2836-2842
3. B a s s u k , Sh., N. Rifai et P. Ridker. High sensitive C-reactive protein: Clinical importance.
4. B l a k e , G. et P. Ridker. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. – *J. Intern. Med.*, **252**, 2002, 283-294.
5. B l a n k e n b e r g , S. et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. – *Circulation*, **107**, 2003, 1579-1585.
6. C h a z o v a , T. et al. The role of inflammation factors in development of ACS in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. – *Терапевтически архив*, **6**, 2007, 60-64.
7. D a s , Un N. Free radicals, cytokines and nitric oxide in cardiac failure and myocardial infarction. – *Mol. Cell Biochem.*, **215**, 2000, 145-152.
8. D u a r t e , E. et al. Inflammatory, lipid, and metabolic profile in acute ischemic syndrome. Correlation with hospital and posthospital events. – *Arq. Bras. Cardiol.*, **84**, 2005.
9. E m i r o g l u , M. et al. GGT levels and its association with high sensitive C-reactive protein in patients with acute coronary syndromes. – *North Am. J. Med. Sci.*, **2**, 2010, 306-310.
10. E s p o s i t o , K. et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. – *Circulation*, **106**, 2002, 2067-2072.
11. F r i e d e w a l d , V. et al. The editor's roundtable: The vulnerable plaque. – *Am. J. Cardiol.*, **102**, 2008, 1644-1653.
12. G a v i n , J. et P. Ridker. C-Reactive protein and other inflammatory risk markers in Acute Coronary Syndromes. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **41**, 2003, 37S-42S.
13. G e r s t e i n , H et al. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity CHARM Program Investigators. – *Arch. Intern. Med.*, **168**, 2008, 1699-704.
14. G u s t a v s s o n , C. et C. Agardh. Inflammatory activity increases with haemoglobin A1c in patients with acute coronary syndrome. – *Scandinavian Cardiovas. J.*, **43**, 2009, 380-338.
15. H a n s s o n , G. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. – *N. Engl. J. Med.*, **352**, 2005, 1685-1695.
16. K a m a d a , H. et al. Influence of Hyperglycemia on Oxidative Stress and MMP-9 Activation After Focal Cerebral Ischemia/Reperfusion in Rats: Relationship to Blood-Brain Barrier Dysfunction. – *Stroke*, **38**, 2007, 1044-1049.

17. Matsumura, S. et al: Targeted deletion or pharmacological inhibition of MMP-2 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice. – J. Clin. Invest., **115**, 2005, 599-609.
18. Nareika, A. et al. High Glucose and Interferon Gamma Synergistically Stimulate MMP-1 Expression in U937 Macrophages by Increasing Transcription Factor STAT1 Activity. – Atherosclerosis, **202**, 2009, 363-371.
19. Roubille, F. et al. Routinely-feasible multiple biomarkers score to predict prognosis after revascularized STEMI. – E. J. Intern. Med., **21**, 2010, 131-136.
20. Selvin, E. et al. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. – Arch. Intern. Med., **12**, 2005, 1910-6.
21. Van den Borne S., J. Cleutjens, R. Hanemaaijer, et al. Increased matrix metalloproteinase-8 and -9 activity in patients with infarct rupture after myocardial infarction. – Cardiovasc. Pathol., **18**, 2009, 37-43.
22. Zacho, J., A. Hansen et B. Nordestgaard. C-reactive protein and all-cause mortality – the Copenhagen City Heart Study. – Eur. Heart J., **31**, 2010, 1624-1632.
23. Zykova, S., S. Svartberg et R. Seljelid. Release of TNF- α From In Vitro-Stimulated Monocytes is Negatively Associated with Serum Levels of Apolipoprotein B in Patients with Type 2 Diabetes. – J. Immun., **60**, 2004, 535–542.

Постъпила – 12.10.2011 г.

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Жейна Влаева Чернева
 Клиника по вътрешни болести
 Клиника по кардиология
 УМБАЛ „Александровска“
 бул. „Георги Софийски“ № 1
 1431 София
 0889374028
 e-mail: jenicherneva@yahoo.com

✉ *Address for correspondence:*

Zheyne Vlaeva Cherneva
 Clinic of Internal Medicine
 Clinic of Cardiology
 University Hospital “Aleksandrovska”
 1 Georgi Sofiyski, str.
 1431 Sofia, Bulgaria
 0889374028
 e-mail: jenicherneva@yahoo.com