

AKÚTNÝ KORONÁRNÝ SYNDRÓM A NEŠPECIFICKÝ ATEROSKLEROTICKÝ ZÁPÁL

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

I. interná klinika FN, Bratislava

Ateroskleróza je charakterizovaná prítomnosťou chronickej vaskulárnej inflamácie a fibrotickou degeneráciou intimy stredne veľkých a veľkých artérií. Vaskulárny zápal je aktivovaný poranením arteriálnej steny rizikovými faktormi: hypercholesterolémiou, hypertenziou, diabetom ale aj infekciou (hlavne bakteriálnou alebo vírusovou).

Vaskulárny zápal hrá dôležitú úlohu aj u pokročilejších štádií aterosklerózy, kedy prispieva k nestabilite koronárnych plakov (stenčenie a oslabenie rezistencie voči prasknutiu) a k vzniku akútnych koronárnych syndrémov (vznik trombotickej oklúzie). Článok sa venuje patogenéze aterosklerózy a patogenéze akútneho koronárneho syndrómu práve z hľadiska vaskulárneho zápalu a všima si i účasť infekcie (*Chlamydia pneumonie*) v tomto procese. Lepšie rozpoznanie tejto patogenézy dovoľuje cielenejšiu a intenzívnejšiu liečbu.

Kľúčové slová: akútny koronárny syndróm, atherogenéza, chlamydia pneumonie, vaskulárny zápal, rizikové (aterosklerotické) faktory.

ACUTE CORONARY SYNDROME AND NONSPECIFIC ATHEROSCLEROTIC INFLAMMATION

Atherosclerosis is characterized by the presence of chronic vascular inflammation and fibrotic intimal degeneration of medium and large sized arteries. Vascular inflammation is activated by injury of the arterial wall caused by risk factors: hypercholesterolemia, hypertension, diabetes and bacterial or viral infection. This inflammation has an important role in the advanced stages of atherosclerosis, when it contributes to the instability of coronary plaques (through decreased resistance towards rupture), and thus to the development of acute coronary syndromes (development of thrombotic occlusion). The article concentrates on pathogenesis of atherosclerosis and pathogenesis of acute coronary syndrome from the viewpoint of vascular inflammation. It describes the role of infection in this process (*chlamydial pneumonia*). A better understanding of this process enables a more targeted and intensive therapy.

Key words: acute coronary syndrome, atherogenesis, chlamydial pneumonia, vascular inflammation, risk (atherosclerosis) factors.

Ateroskleróza je charakterizovaná prítomnosťou chronickej vaskulárnej inflamácie a fibrotickou degeneráciou intímy veľkých a stredne veľkých artérií. Predpokladá sa, že vaskulárny zápal je aktivovaný poranením arteriálnej steny pôsobením rizikových faktorov: hypercholesterolémiou, hypertenziou, diabetom, fajčením a ďalšími (1).

V prvej fáze vývoja aterosklerózy monocyty a T lymfocyty infiltrujú arteriálnu intimu. Ich hlavnou úlohou je odstraňovať oxidované lipoproteíny z extracelulárnej matrix cievnej steny, kam lipoproteíny z krvi cez endotelovú bariéru prenikli. Ak tento dej odstraňovania trvá dlho a nie je perfektný, tak sa vnútri cievnej steny vyvinie zápal. Zápal je tiež hlavným signálom pre spustenie reparácie cievnej steny. Reparácia býva stereotypná a nezávisí na type poškodenia cievnej steny – je sprostredkovaná hlavne hladkosvalovými bunkami (migrujú z média do intímy, zmenia sa na „fibroblasty“ a produkujú extracelulárnu matrix) (2).

Vaskulárny zápal hrá dôležitú úlohu aj u pokročilejších štádií aterosklerózy. Klinické symptómy v dôsledku aterosklerotického ochorenia vznikajú vtedy, keď aterosklerotická lézia (plak) degeneruje (stáva sa nestabilnou v dôsledku reaktívácie zápalu v plaku) a pukne (ruptúra čiapky) (3). Tomuto procesu predchádza akumulácia extracelulárnych lipidov v jadre plaku a krátko na to aj zvýšená rýchlosť zániku (nekróza, apoptóza?) vnútroplakových buniek, hlavne hladkosvalových buniek ale i makrofágov – v dôsledku toxického

pôsobenia lipidických peroxidov, v dôsledku ischémie vnútri cievnej steny a v dôsledku zápalom produkovaných cytokínov. Nekróza týchto buniek prispieva k vzostupu lokálnej zápalovej aktivity (4). Mikroskopicky sú tieto plakové lézie charakterizované prítomnosťou fibróznej čiapky (obsahuje hladkosvalové bunky, kolagén a iné komponenty extracelulárnej matrix), pod ktorou je tukové jadro plaku (extracelulárne lipidy, nekrotické bunky a tkanivové zbytky). Ak zápal z jadra plaku prenikne do čiapky (obvykle v jej pánke, t. j. pri prechode čiapky plaku do zdravej arteriálnej steny), tak táto puká (ruptúra plaku).

Zápalový proces teda prispieva významne aj k precipitácii akútnych trombotických komplikácií u aterosklerotického plaku. Väčšina koronárnych arteriálnych trombov, ktoré spôsobujú fatálny priebeh akútneho myokardiálneho infarktu, vzniká pre fyzikálnu disrupciu aterosklerotického plaku. Aktivované makrofágy v plaku produkujú totiž proteolytické enzýmy schopné degradovať kolagén vo fibróznej čiapke plaku. Čiapka sa potom stáva tenkou a slabou, t. j. náchylnou k ruptúre. Interferón gamma, produkovaný aktivovanými T lymfocytmi v plaku, pozdrží syntézu kolagénu hladkosvalovými bunkami a tým inak prispieva k nepevnosti plakovej čiapky. Makrofágy vedú produkovať aj tkanivový faktor, významný to prokoagulačný činiteľ a aktivátor trombózy. Sú to práve zápalové mediátory, ktoré regulujú produkciu tkanivového faktoru makrofágmi. Je teda prepojenie medzi arteriálnym zápalom a trombózou (5, 6).

Nakoľko aterosklerózou postihnuté artérie spolu predstavujú značné množstvo tkaniva, tak ochorenie aterosklerózou zvyšuje obecné prejavy zápalovej reakcie v organizme. Posledné roky výskumu v tejto oblasti preukázali, že zvýšené sérové hladiny CRP a iných markerov zápalovej aktivity sú vo vzťahu so zvýšeným rizikom vývoja ICHS alebo iného vaskulárneho (aterosklerotického) ochorenia (7, 8). K dnešnému dňu 10 veľkých prospektívnych štúdií (6 z USA a 4 z Európy) preukázalo, že CRP je silným prediktorom „budúcich“ koronárnych príhod u zdravých osôb oboch pohlaví (9). Analýza údajov štúdie PHS (Physicians' Health Study) preukázala, že osoby v najvyššom kvartile hodnôt CRP majú oproti tým v najnižšom kvartile hodnôt CRP dvakrát vyššie riziko vzniku náhlej cievnej mozgovej príhody (NCPM), trikrát vyššie riziko vzniku akútneho infarktu a štyrikrát vyššie riziko vzniku periférneho vaskulárneho ochorenia (10).

Vzostup relatívneho rizika vývoja ICHS pomocou „vplyvu CRP“ nezávisí na pôsobení iných rizikových faktorov. Analýza štúdie WHS (the Women's Health Study) preukázala, že CRP je silným prediktorom budúcich koronárnych príhod, dokonca aj u žien bez prítomnosti hyperlipidémie, hypertenzie, fajčenia, diabetu alebo bez pozitívnej rodinnej anamnézy pre ICHS (11). Viaceré štúdie tiež preukázali, že osoby so zvýšenou zápalovou aktivitou (hodnotenou podľa sérovej hladiny CRP) najlepšie profitujú z preventívnej liečby:

- a) V štúdií CARE (12) mali pacienti s vysokou hladinou sérového CRP 54 % redukciu koronárnych príhod v porovnaní (len) s 25 % redukciou príhod u pacientov s nízkou hladinou CRP pomocou liečby pravastatínom. Liečba (pravastatínom) tiež znížila hladiny sérového CRP (13).
- b) V štúdií PHS (viď hore) aspirín znížil riziko vzniku „budúceho“ akútneho infarktu o 60 % u zdravých mužov s vysokým CRP (> 2,1 mg/l), ale (len) o 14 % u mužov s nízkym CRP (< 0,55 mg/l) (10).

Je pravdepodobné, že chronické (vaskulárne) poškodenie pôsobením (dlhodobým) známych kardiovaskulárnych rizikových faktorov má hlavný vplyv na vznik a na udržanie vaskulárneho zápalu pri ateroskleróze. Sústreďme sa teraz na jednotlivé rizikové faktory:

1. Hypercholesterolémia

Experimentálna indukcia hypercholesterolémie u myši, králikov, u prasiat a iných zvierat (nie však všetkých) vedie k aktivácii vaskulárneho zápalu v priebehu 6–8 týždňov (14). Prvou zmenou je akumulácia lipoproteínov (primárne LDL-cholesterolu) v extracelulárnej matrix arteriálnej steny. LDL častice sa viažu obvykle na proteoglykány, kde agregujú a oxidatívne sa modifikujú. Zdá sa, že pri oxidácii LDL častíc hrajú úlohu reaktívne kyslíkové radikály a iné enzýmy, hlavne enzým lipooxygenáza (1). V organizme, t. j. vo vaskulárnej stene, sú obranné mechanizmy (antioxidačné vitamíny a enzýmy) proti oxidácii LDL častíc, avšak pri kontinuálnom prísune LDL častíc do vnútra steny artérií prevážia nakoniec pro-aterogénne mechanizmy. Druhou fázou (aterosklerózy) je aktivácia akútnej zápalovej

reakcie v arteriálnej stene. Jej hlavným prejavom je expresia a aktivácia adhezívnych molekúl (intercelulárna adhezívna molekula 1, vaskulárna bunková adhezívna molekula 1 a E selektín) na povrchu endotelu. Tieto adhezívne molekuly prichytávajú na endotel cirkulujúce monocyt a T lymfocyty, ktoré následne putujú dovnútra vaskulárnej steny. V experimente na potkanoch: LDL ľudské častice injikované i. v. sa objavujú v aortálnej stene do 6 hodín, expresia oxidovaných LDL častíc v aortálnej stene býva medzi 6–12 hodinami a expresia adhezívnych molekúl býva medzi 12–24 hodinami. Experimenty (pre-inkubácia LDL častíc s antioxidantami) preukázali, že antioxidantami možno inhibovať niektoré z práve uvedených dejov, ale proces i tak ďalej pokračuje. Teda oxidácia LDL-cholesterolu je len jedným z dejov aterogenézy a pôsobia tu aj iné činitele – napr. pokles produkcie NO v endotelovej bunke a iné činitele (15).

2. Ostatné sérové lipidy

Very low-density lipoproteíny (VLDL) a intermediárne lipoproteíny (IDL) tiež majú značný aterogénny potenciál. Môžu tiež podstúpiť oxidatívnu modifikáciu (ako LDL častice). VLDL častice vedú aktivovať zápalovú funkciu endotelových buniek (16). HDL častice chránia pred aterosklerózou prostredníctvom transportu antioxidantných enzýmov (napr. paraoxonázy a iných), čím potláčajú aj vaskulárny zápal.

3. Arteriálna hypertenzia

Množia sa správy o tom, že vaskulárny zápal sprevádza hypertenziu a môže byť patofyziologickým prepojením medzi hypertenziou a aterosklerózou. Angiotenzín II okrem vazokonstrikčných a rastových vlastností môže iniciovať/podporovať vaskulárny zápal (produkciou superoxidového aniónu a reaktívnych kyslíkových radikálov endotelovými a hladkosvalovými bunkami) (17). Angiotenzín II zvyšuje na hladkosvalových bunkách expresiu zápalových cytokínov (interleukínu 1, monocytárneho chemoatraktujúceho proteínu 1 (MCP-1) a vaskulárnej adhezívnej molekuly 1 (VCAM-1)). Je pravdepodobné, že významná časť benefitu liečby ACE inhibítormi pochádza aj z prerušenia zápalového vaskulárneho procesu (18).

4. Diabetes mellitus

Hyperglykémia pri diabete vedie k modifikácii makromolekúl, napr. tvorbou AGE (advanced glycation end-products). Takto modifikované proteíny zvyšujú produkciu zápalových cytokínov vo vaskulárnych endotelových bunkách. Diabetický stav organizmu okrem toho podporuje oxidatívny stress, mediovaný v tkanivách (hlavne vaskulárnych) pomocou reaktívnych kyslíkových radikálov. Opäť – zápal prepojuje diabetes a aterosklerózu (19).

5. Obezita

Predisponuje k inzulinovej rezistencii a k diabetu, ale prispieva aj k aterogénnej dyslipidémii. Vysoká hladina voľných mastných kyselín (pochádzajúca z viscerálneho

tuku) sa dostáva do pečene cez portálnu cirkuláciu a stimuluje v hepatocytoch syntézu VLDL častíc. Vzostup sérovej hladiny VLDL znižuje hladinu HDL cholesterolu (výmenou pomocou cholesterol-ester-transfer-proteinu). Tukové tkanivo je schopné syntetizovať cytokíny (TNF-alfa a interleukín-6), a teda prispievať takto k vaskulárnemu zápalu (20).

6. Infekcia (hlavne bakteriálna, ale i vírusová)

Aj infekčné agensy sú schopné iniciovať a potom podporovať (progresiu) vaskulárny zápal. Mám na mysli:

- a) buď chronickú extravaskulárnu infekciu (napr. gingivitída, prostatitída, bronchitída a pod.), ktorá podporuje extravaskulárnu produkciu zápalových cytokínov (tieto podporujú potom vývoj i vzdialených aterosklerotických lézií – plakov)
- b) alebo intravaskulárnu infekciu (mnohé humánne plaky bývajú infikované mikróboom *Chlamydia pneumoniae*), ktorá predstavuje pochopiteľne tiež lokálny zápalový stimulus k vzniku a k akcelerácii aterosklerózy. V prípade chlamydálnej infekcie arteriálneho plaku sa uvoľňujú lipopolysacharidy (endotoxín) a proteíny tepelného šoku z mikroorganizmu, ktoré stimulujú produkciu zápalových mediátorov v endotelových a hladkosvalových bunkách, ale

aj v infiltrujúcich leukocytoch (21, 22). Medzi ostatnými infekciami sa spomínajú ešte *Helicobacter pylori*, herpes simplex vírus a cytomegalovírus. Klinické štúdie s protizápalovou liečbou (antibiotiká u pacientov s chlamydálnou infekciou) v prevencii aterosklerotických (kardiovaskulárnych) príhod prebehli a ďalšie prebiehajú, nepriniesli však (aspoň zatiaľ) jednoznačné výsledky. Nateraz sa však nezdá, že by antibiotická liečba významne ovplyvnila kardiovaskulárnu prognózu rizikových pacientov.

Záverom možno pripomenúť, že naše poznanie o ateroskleróze sa zlepšilo a už nepokladáme toto ochorenie len za dôsledok infiltrácie cievnej steny sérovými lipidmi. Dnes sa zdá, že vaskulárny zápal hraje centrálnu úlohu v celom vývoji aterosklerózy – t. j. pri vzniku, pri jej progresii a tiež pri jej prechode do atero-trombózy. Klinické pozorovania (štúdie) preukázali tiež koreláciu medzi cirkulujúcimi zápalovými markermi a náchylnosťou organizmu pre vznik (aterosklerotických) ischemických príhod, vrátane akútnych koronárnych syndrómov (23, 24). Dnes môžeme teda zápalové markery v sére použiť aj pre stratifikáciu rizika pacientov. Očakávame, že budú i užitočnými markermi výberu liečby a že dynamika ich chovania sa prispeje k monitorovaniu úspešnosti našej liečby.

Literatúra

1. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001; 104: 503–516.
2. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126.
3. Falk E. Why do plaques rupture? *Circulation* 1992; 86: III30–III42.
4. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844–2850.
5. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365–372.
6. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation* 2001; 103: 1718–1720.
7. Ridker PM. Novel risk factors and markers for coronary disease. *Adv Intern Med* 2000; 45: 391–418.
8. Ridker PM. Role of inflammatory biomarkers in prediction of coronary heart disease. *Lancet* 2001; 358: 946–948.
9. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001; 47: 403–411.
10. Ridker P, Cushman M, Stampfer M, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–979.
11. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836–843.
12. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 839–844.
13. Albert MA, Staggars J, Chew P, Ridker PM. The pravastatin inflammation CRP evaluation (PRINCE): rationale and design. *Am Heart J* 2001; 141: 893–898.
14. Li H, Cybulski MI, Gimbrone MA, Libby P. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 197–204.
15. Cybulski M, Gimbrone M. Endothelial expression of a mononuclear adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991; 251: 788–791.
16. Dichtl W, Nilsson L, Goncalves I, et al. Very low-density lipoprotein activates nuclear factor-kappaB in endothelial cells. *Circ Res* 1999; 84: 1085–1094.
17. Griending KK, Ushio-Fukai M, Lassegue B et al. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle: new concepts. *Hypertension* 1997; 29: 366–373.
18. Hernandez-Presa M, Bustos C, Ortego M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor-kappaB activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation* 1997; 95: 1532–1541.
19. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999; 48: 1–9.
20. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972–978.
21. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1999; 350: 430–436.
22. Kol A, Bourcier T, Lichtman AH, et al. Chlamydial and human heat shock protein 60s activate human vascular endothelium, smooth muscle cells, and macrophages. *J Clin Invest* 1999; 103: 571–577.
23. Jaber J, Murin J, Kiňová S, et al. Úloha infekcie a zápalu v patogenéze aterosklerózy. *Vnitřní lékařství* 2002; 7: 657–666.
24. Jaber J, Murin J, Hricák V, et al. Vplyv chronickej chlamydálnej infekcie s nešpecifickým zápalom na kardiovaskulárne komplikácie pri akútnom infarkte myokardu. *Vnitřní lékařství* 2002; v tlači.