

Атеросклероза и възпаление

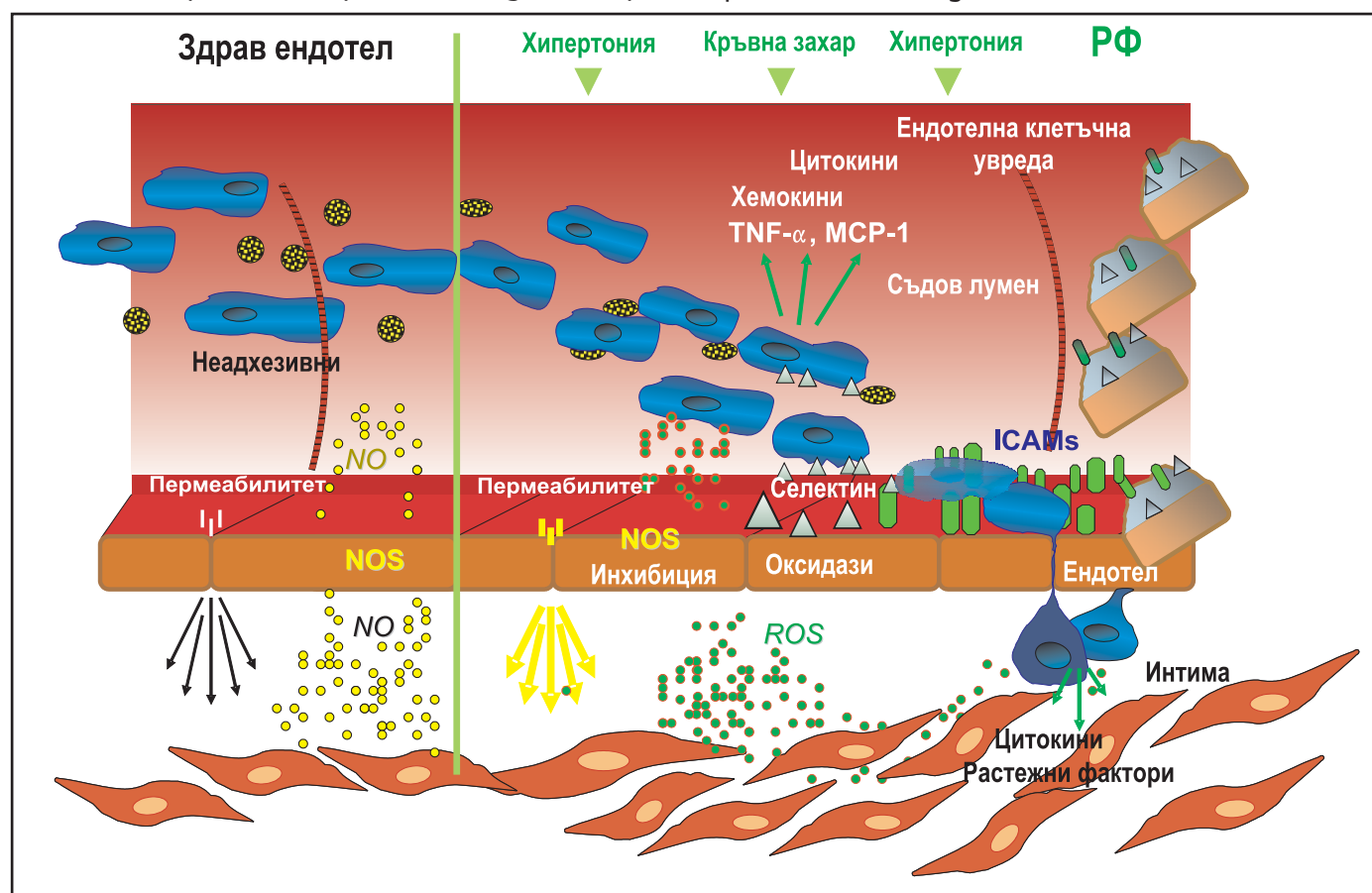
Д-р Борислав Георгиев, доц. Нина Гочева
Национална кардиологична болница

Последното десетилетие донесе на кардиологията революционната концепция за ролята на възпалението в процеса на развитие на атерогенезата. Първоначално възприемана като резултат на просто натрупване на холестеролови продукти в стената на кръвоносните съдове, днес атеросклерозата се счита за динамичен процес на локално действаща възпалителна реакция. Артериите не са само преносители на кръв до органите, те са и място за поява на възпалителните процеси. Възпалението може да медира развитието, прогресията и дори усложненията на атеросклеротичната плака.

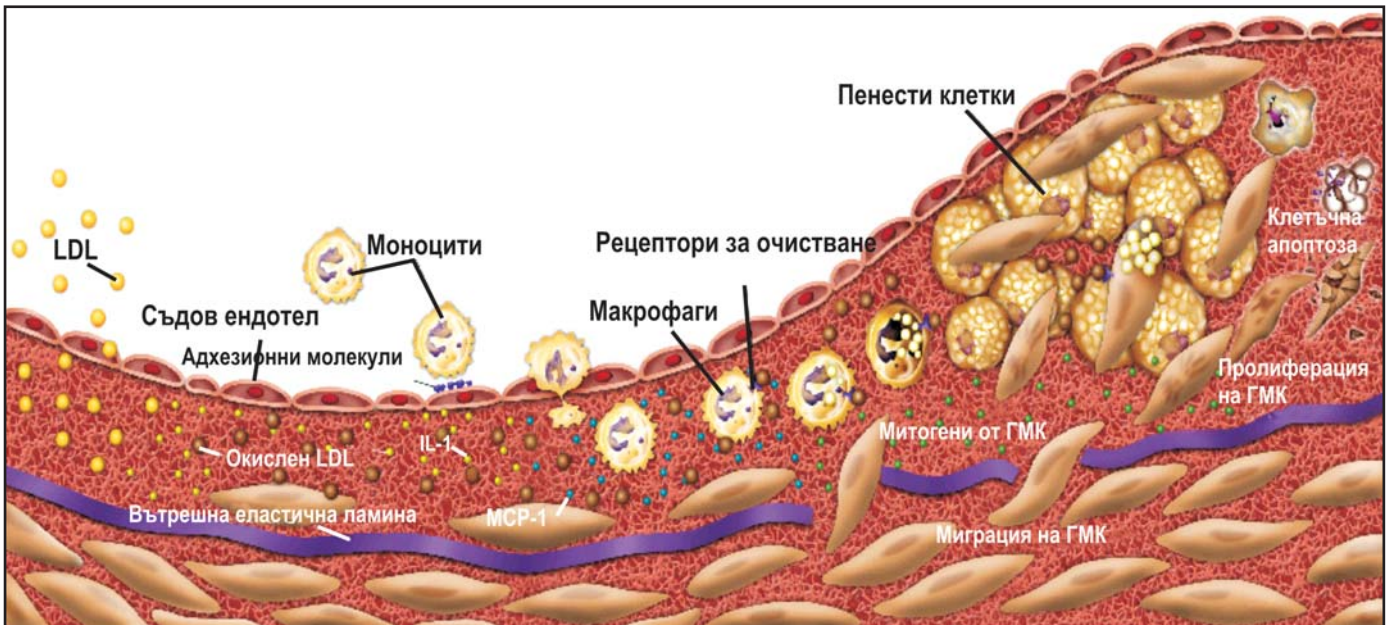
Дълги години се считаше, че атеросклерозата е фиброзно стеснение на лумена на кръвоносните съдове със сърцевина, състояща се от холестерол и холестеролови естери, където се наблюдава пролиферация и миграция на гладкомускулни клетки. Експериментални и клинични наблюдения обаче доказаха, че в този процес се откриват и маркерите на възпалението. Атерогенните кръвоносни съдове са трип-

ластни. Най-вътрешният слой е покритата с ендотел интима. В средния слой, *tunica media*, се намират гладкомускулни клетки и екстрацелуларен матрикс. Външният слой – адвентиция, се състои от съединителна тъкан, нервни окончания, мастни клетки и *vasa vasorum*. Натрупването на левкоцити в съдовата стена дава началото на верига от събития, водещи до образуването на плака. В нормални условия ендотелът резистира на натрупването върху него на левкоцити от кръвта (фиг. 1). Ако обаче ендотелните клетки се стимулират от проинфламаторни цитокини, по повърхността им се появяват адхезионни молекули, които залавят левкоцитите и те се натрупват по повърхността на ендотела¹. Това натрупване на левкоцити по повърхността на ендотела се установява в най-ранните етапи на атеросклерозата. Тези процеси се наблюдават само в експериментални условия и на този етап се възприемат до голяма степен спекулативно.

Широко приета е концепцията за ролята на продължително повишените нива на LDL-холестерола в кръвта, които създават възможност за по-лесното



Фиг. 1



Фиг. 2

им проникване в артериалната интима (фиг. 2). Интересен експериментален факт е и наблюдението, че скоро след началото на хранене с богата на холестерол и наситени масти храна, върху повърхността на артериалната стена на животни започва натрупване на левкоцити². Хиперхолестеролемичната диета увеличава отделянето на левкоцитни адхезионни молекули, сред които са vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) и Р-селектин. В експерименти със зайци е установено, че атерогенна диета, стимулираща експресията на VCAM-1, предхожда натрупването на левкоцити в интимата³.

При определени условия липопротеиновите частици се подлагат на окисление или други модификации, при което се открива стимулация към образуване на проинфламаторни и прооксидативни деривати⁴⁻⁶. Някои нови данни сочат, че произведената от възпалителните клетки солна киселина индуцира такава патологична модификация на липопротеиновите частици и специално на LDL-холестерол, която е в основата на развитието на атеросклеротичните процеси⁷. Цитокините са включени също в концепцията за възпалителната генеза на атеросклерозата. Първоначално са изследвани ефектите на интерлевкин-1 (IL-1) и тумор-некротизиращия фактор (TNF), а по-късно е изследвана и ролята на ангиотензин II. Този пептид, известен като мощен вазоконстриктор и регулатор на водния и солевия баланс, притежава и проинфламаторна и прооксидативна активност⁸⁻¹⁰. Маснатата тъкан от своя страна също произвежда проинфламаторни цитокини, известни като адипокини, които могат да влияят върху възпалителния отговор в съдовата стена. Днес, след като е известна връзката между затлъстяване и атеросклероза, се изследва ролята на тези цитокини в генезата на атеросклерозата при лица със затлъстяване.

Освен активизиране на процесите на възпаление, в еволюцията на атеросклерозата се включват и механизми на подтисната обратна регулация. Например частиците HDL-холестерол притежават антиоксидантна и противовъзпали-

телна активност и в случаите на намалените им нива в кръвта атерогенезата може да се ускори не само по механизма на нарушен обратен липиден транспорт, но също поради намалена противовъзпалителна и антиоксидантна активност (фиг. 3). Следователно началният преход от здрава артерия към атеросклеротични изменения зависи от натрупването на левкоцити, отключващи и впоследствие поддържащи възпалителния отговор.

Както беше посочено по-горе, експерименталните модели на атеросклероза доказват натрупване на левкоцити в големи концентрации по съдовата стена, която е предразположена към атерогенеза. Веднъж заловили се за повърхността, те се нуждаят от хемоатрактивни стимули за проникване през ендотела и навлизане в интимата, където се образува плаката. Най-напред и най-много се отделя макрофагеален хемоатракционен протеин-1 (MCP-1), улесняващ миграцията на мононуклеарните левкоцити. Клетките на съдовата стена (ендотел и гладкомускулни клетки) могат да произвеждат MCP-1^{11, 12}. В сравнение със здравите артерии, в зоните на атеросклероза на експериментален модел се установява свръхпроизводство на MCP-1. Други хемоатракционни хемокини, като фракталин и интерлевкин-8 (IL-8), също могат да ускорят миграцията на левкоцити в процеса на атерогенеза^{13, 14}.

След заселване в съдовата интима, мононуклеарните фагоцити се променят и започват да се трансформират в пенести клетки. След като навлязат в интимата, по повърхността на моноцитите се появяват рецептори за почистване, залавящи липопротеините от субендотелното пространство. Залавянето на липопротеини води до натрупването им в макрофагите, които стават богати на липиди и се превръщат в пенести клетки. Последните образуват ранните атеросклеротични лезии – масните петна. Макрофагите в съдовата стена отделят проинфламаторни цитокини, които причиняват и ускоряват възпалението в интимата¹⁵.

При експерименталната атеросклероза е доказана определящата роля на макрофагеалния колония-стимулиращ фактор (M-CSF). Дефицит на M-CSF забавя атеросклеротичните процеси. В атероматозната плака се установява по-голяма концентрация на M-CSF. Преминването от моноцит към макрофаг може да се стимулира също от гранулоцитния M-CSF (GM-CSF) и от интерлевкин-3 (IL-3). Експерименталните наблюдения доказват, че атерогенезата е свързана с активност на инфламаторни клетки и медиатори.

Мастните петна сами по себе си не са опасни за човешкото здраве, но често еволюират до сложни и потенциално опасни атеросклеротични лезии. Инфламаторните медиатори могат да стимулират миграцията на гладкомускулни клетки (ГМК) към и в интимата и да повишат експресията на растежни фактори като произлизация от тромбоцитите растежен фактор (PDGF) и образуването на фибробластен растежен фактор (FGF)¹⁶. И двата фактора могат да ускорят ГМК миграция и пролиферация.

Адаптивният имуен отговор също подпомага атерогенезата¹⁷. Лимфоцитите имат изразена способност да се натрупват. Атеросклеротичната плака стимулира образуването на три хемоатракционни цитокини, което е индуцирано от интерферон гама. Тези хемокини – интерферон-индуциран протеин (IP-10), монокин, индуциран от интерферон- δ (MIG), и интерферон-индуцирана Т-клетъчна алфа хемоатракция (I-TAC), се свързват към хемокиновия рецептор CXCR3, специфично повлияван от Т-лимфоцитите.

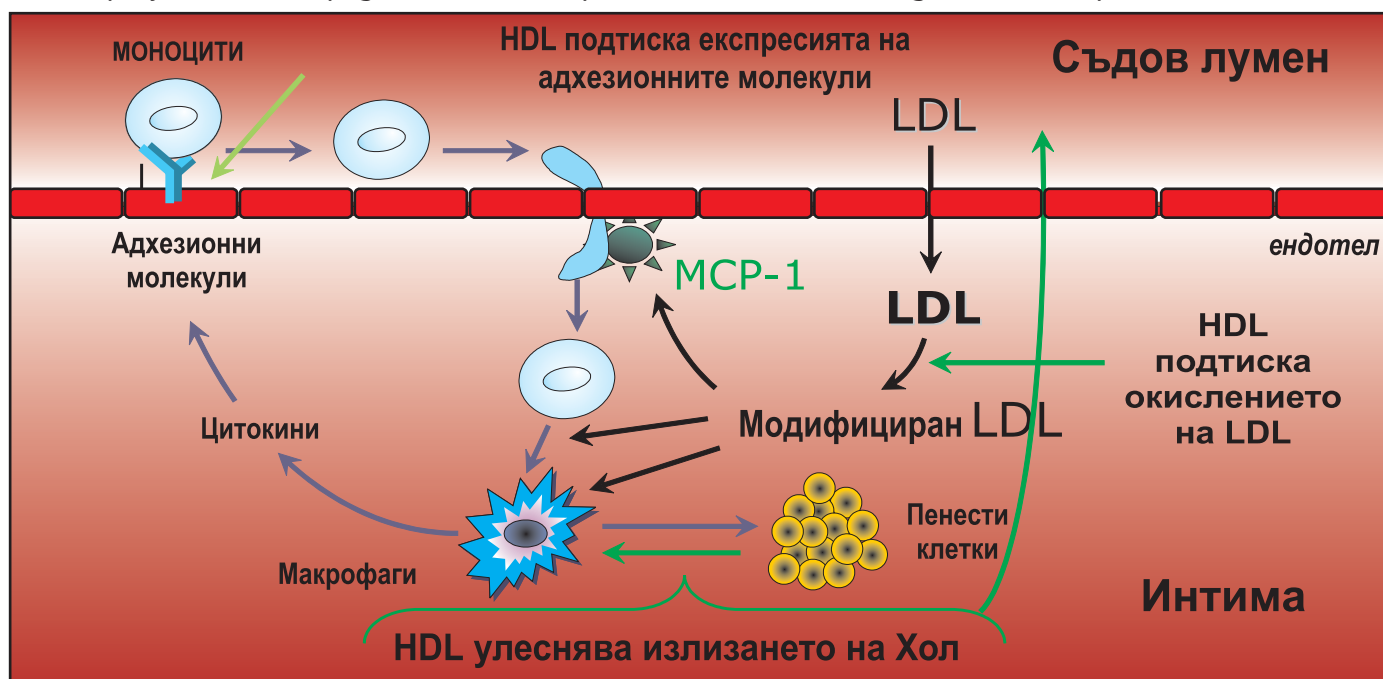
Мастните клетки, които са друг тип левкоцити, на определен етап биха могли да подтискат развитието на атеросклерозата¹⁸. Те се натрупват в отговор на активираните проинфламаторни цитокини като хемоатрактивния еотаксин.

Натрупването на различни класове левкоцити, ангажирани в естествения и адаптивния имуен отговор, участва в продължителната фаза на

прогресия на лезията и при последващите тромботични усложнения на атеросклерозата. Първоначалната концепция за водещата роля на пролифериралите ГМК е вече изместена от възпалителната концепция за генезата на атеросклерозата. ГМК се размножават бавно в атеросклеротичната плака. Те могат усилено да пролиферират при механични увреди на съда, като балонна дилатация или под въздействие на чужди тела, каквито са имплантираните стентове, което обяснява особената роля на ГМК при тези специфични лезии. Проинфламаторните цитокини могат да предизвикат експресия на пролиферативни стимули като PDGF и други растежни фактори от възпалението или от клетки на съдовата стена. В хода на атеросклерозата като резултат на възпалението и на имунния отговор се синтезират и някои инхибитори на пролиферацията на ГМК. Трансформираният растежен фактор-бета (TGF- β) в болшинството случаи подтиска пролиферацията на ГМК. NO (азотен окис) също подтиска тази пролиферация. Проинфламаторните медиатори могат да ускорят също така и естествените процеси на апоптоза. Т.е. възпалението регулира не само увеличаването, но и намаляването на ГМК.

Най-тежките усложнения на атеросклерозата, свързани с нейните клинични изяви – големите съдови събития, изглежда също имат връзка с възпалението. Тромбозата на атеросклеротичната плака е отговорна за по-голямата част от миокардните инфаркти и исхемичните инсулти. Установена е тясна връзка между руптурата на фиброзната шапка на плаката и процесите на възпаление¹⁹. Плаките, причиняващи фатални коронарни тромбози, имат специфична морфологична характеристика – много възпалителни и релативно малко гладкомускулни клетки. Обикновено са с тънка фиброзна шапка над тромбогенна липидна сърцевина.

Възпалението силно повлиява нестабилността на фиброзната шапка. Медиаторите на възпалението, освободени от лимфоцитите в лезията,



Фиг. 3

В частност гама-интерферон, могат да влошат способността на ГМК да синтезират колаген, който е основната биомеханична градивна част на фиброзната шапка. Медиаторите на възпалението също така могат да стимулират производство на ензими, разграждащи фиброзната колагена от шапката на плаката. В атеросклеротичната плака се откриват три интерстициални колагена от групата на матриксните металопротеинази (ММР)²⁰. Възпалението стимулира производство на MMP-1, MMP-13 и MMP-8 от много клетки в атеросклеротичната плака. В човешката плака също се установява повишено количество MMP-9 (ензим, лизиращ желатина), който също се регулира от възпалителните медиатори. Следователно и синтезът на колаген във фиброзната шапка се регулира от възпалението.

ВЪЗПАЛЕНИЕТО В ПАТОГЕНЕЗАТА НА ОСТРИТЕ КОРОНАРНИ СИНДРОМИ

Днес е ясно, че много от тромботичните коронарни оклузии не са в резултат на критични стенози. Редица експериментални данни сочат, че участието на възпалението е решаващо за възникване на тромботични усложнения на атеросклерозата. Тъканният фактор на коронарната тромбоза изглежда зависи от активността на възпалението. Особена роля при увеличаване на тъканния фактор от макрофагите в лезията играе възпалителният медиатор CD40-лиганд. Медиатори на възпалението като IL-1 също могат да ускорят производството на инхибитора на плазминогеновия активатор-1 (PAI-1), който мощно блокира ендогенната фибринолиза, предотвратяваща образуването на тромби. По такъв начин възпалението не само засилва тромбогенезата, но и ограничава фибринолизата. Тези процеси увеличават образуването на тромби и значимо стимулират появата на остри коронарни синдроми.

БИОМАРКЕРИ НА ВЪЗПАЛЕНИЕТО

Създаването на теорията за ролята на възпалението в патогенезата на атеросклерозата предоставя нови насоки за повлияване на еволюцията на болестта. Новата постановка на проблема спомогна за изясняване на ролята на новите цели за повлияване на атеросклерозата и свързаните с нея болести. В момента се изясняват механизмите на въздействие на познати медикаменти. За да се прилагат на практика познанията ни за възпалението при атеросклероза и да се повлияят чрез нови медикаменти, вероятно ще са необходими години. Някои биомаркери на възпалението обаче могат скоро да навлязат рутинно в клиничната практика за оценка на болестта и риска от развитие на усложнения.

Данните сочат, че биомаркерите на възпалението могат да бъдат включени в предсказването на сърдечно-съдовия риск. Теоретичните постановки могат да подпомогнат систематизирането на биологичните основи на биомаркерите на възпалението при обяснения на сърдечно-съдовата патология. Примери за първични проинфламаторни цитокини са разтворимите медиатори IL-1 β и TNF- α . Интравазално те могат да произлизат от

атерома. Екстравазално могат да са в резултат на хронично възпаление (простатит, бронхит или перидонтит), стаза или исхемична язва. Възможен източник за маркери на екстравазално възпаление е висцералната мастна тъкан. Инфламаторните стимули от първичните проинфламаторни цитокини се увеличават в резултат на производство на IL-6. Редица клетки, включително и съдовите гладкомускулни клетки и ендотелните клетки, произвеждат голямо количество IL-6 в резултат на експозиция на IL-1 β и TNF- α .

IL-6 е разтворим медиатор, контролиращ черноработния острофазов отговор. При излагане на въздействие на IL-6, хепатоцитите увеличават експресията на белтъци на острофазовия отговор, включително фибриноген, инхибитор на плазминогеновия активатор-1, серумен амилоид А, С-реактивен протеин (CRP).

Освен черния гроб, съществуват и други източници на острофазови реактанти. Атеросклеротичната лезия образува CRP. Сред многото инфламаторни биомаркери, CRP привлече най-много вниманието на изследователите и при него бе доказана връзка с клиничната изява на болестта. Други биомаркери също имат прогностична стойност, но тяхното измерване е трудно. Например, фибриногенът е с геннощични колебания, които затрудняват анализа на резултатите. IL-6 е с кратък полуживот и при неговото измерване липсва международна стандартизация. Тези и други данни обясняват защо CRP е биомаркер на възпалението, предпочитан за количествена оценка в клиничната практика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфламаторната хипотеза за генезата на атеросклерозата предоставя унифицирана представа за развитието на процеса и насочва нашето мислене към анализ на факторите на възпалението. Клиничната полза от това е не само по-точното разбиране на процесите, но и въвеждане в диагностиката на маркери на възпалението, които могат да помогнат не само при оценката на процеса, но и при анализите на терапевтичното повлияване на този сложен процес. Тези нови разбирания вече ни насочват към въвеждане на нови диагностични и терапевтични подходи при болните с атеросклероза. Инфламаторната хипотеза фактически доказва как фундаменталните изследвания могат да повлияят клиничната практика.

Книгопис

1. Gimbrone MAJ, Bevilacqua MP, Cybulsky MI: Endothelial-dependent mechanisms of leukocyte adhesion in inflammation and atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 598:77-85
2. Libby P: Inflammation and atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868-74
3. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone Jr MA, Libby P: An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1 a cytokine regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit endothelium. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:197-204
4. Steinberg D: Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nat Med* 2002; 8:1211-17

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.