

ATEROSCLEROZA ȘI PROCESUL INFLAMATOR IMUN

Elena Panfile, medic cardiolog, **Victoria Ivanov**, dr. hab. în medicină,
conf. cerc., **Ana Știrbul**, medic cardiolog
IMSP Institutul de Cardiologie

Ateroscleroza este un proces inflamator complex declanșat de prezența lipidelor la nivelul peretelui vascular. Ea implică interacțiunea dintre componentele peretelui vascular al celulei inflamatorii și lipoproteine, prin eliberarea mai multor molecule de adeziune și citokine. Ateroscleroza reprezintă cauza principală a afecțiunilor cardiovasculare, inclusiv a cardiopatiei ischemice, accidentelor cardiovasculare, afectarea arterelor membrelor inferioare sau altor organe. Cunoașterea naturii biologice a aterosclerozei este esențială în dezvoltarea noilor terapii care tind să stopeze progresia procesului ateromatosis, să stabilizeze placa și, eventual, să inducă regresia acesteia [1].

Apariția caracteristicilor clinice ale aterosclerozei depinde de localizarea afecțiunii în arborele vascular (pat, sistem). Procesul de dezvoltare al aterosclerozei începe încă din copilărie și sunt necesare câteva decade până la formarea plăcii de aterom, responsabilă de apariția simptomelor ischemice. Proliferarea celulelor musculare netede, sinteza matricei și acumularea de lipide fac parte din complexul proces de ateroscleroză, placa de aterom necomplicată fiind o formă benignă de boală. În evoluție ea poate deveni instabilă, se poate rupe cu expunerea miezului lipidic și duce la formarea trombului intravascular, ce perturbă fluxul sanguin [2].

Fondatorul teoriei despre aterogeneză se consideră N. Anicicov (1933). Conform acestuia, „celulele spumoase” ce formează nucleul plăcilor se constituie din monocitele sanguine ce pătrund în pereții vasculari și înglobează lipidele. Aceste date au fost confirmate mai târziu de G. Duff, G. McMillan (1951), J. Poole, H. Floreg (1958). Totodată, a fost stabilită importanța monocitelor/macrofagelor în ateroscleroză la iepurii de muscă. Aceste cercetări devin secundare în anii '60 ai secolului trecut, deoarece aici au prioritate celulele musculare netede, care participă la producerea colagenului, ce formează stroma conjunctivă a plăcilor și concomitent se transformă în „celule spumoase”.

În anul 1979, R.G. Gersity, folosind microscopia electronică de scanare și transmisie, a observat migrarea monocitelor din intima arterelor spre zona de depunere a lipidelor. Folosirea anticorpilor monoclonali la suprafața antigenelor macrofagelor marcați a demonstrat că petele lipidice și plăcile aterosclerotice la om și animale, că sursa de bază de formare a „celulelor spumoase”, sunt monocitele/macrofagele [19-21].

Un alt aspect, ce dovedește natura inflamatorie a procesului de ateroscleroza în celulele peretelui vaselor sanguine, este acumularea celulelor inflamate cu prevalarea limfocitelor în adventiția vaselor atacate. În 1962, C. Schwartz și al., au demonstrat că circa 80% din afecțiunile aterosclerotice comportă în adventice infiltrați limfocitari. Folosirea anticorpilor monoclonali a demonstrat că în petele lipidice și în plăcile aterosclerotice din aortă și arterele coronare la om se află o cantitate mare de T-limfocite [22, 23]. În 1990, Q. Xu și al. au demonstrat că la tineri, în fâșiile de lipide, T-helperii constituie o proporție de până la 28,6%, T-supresorii – de cca 17,7% din toată cantitatea celulelor. Circularea activă a leucocitelor și adeziunea lor la endoteliul vascular, ca răspuns la diferiți mediatori antiinflamatori, este etapa inițială a oricărui proces inflamator de acest gen (M. P. Bevilacqua, 1995). Adeziunea leucocitelor pe diferite segmente ale arborelui arterial este privită ca etapă de bază a aterosclerozei, însă numai în unele zone se dezvoltă ateroscleroza vaselor. Leucocitele ce migrează în pereții arterei secretă substanțe toxice, ca citokine și factori de creștere, care mai apoi provoacă schimbări funcționale și structurale. Ulterior ele sunt urmate de poligregarea celulelor și procesul trece într-o formă cronică. Ateroscleroza este o reacție cronică inflamatorie asemeni reacției de sensibilizare hiperlentă (P. Libbz, 1992). Placa aterosclerotică are multe în comun cu dezvoltarea inflamației imune: formarea neoantigenilor; acumularea în focare a monocitelor /macrofagelor și a T-limfocitelor; apariția granulocitelor și mastocitelor; proliferarea în focar a țesutului conjunctiv.

Conceptul de „placă vulnerabilă” a fost descris inițial în 1991 și ulterior pe deplin acceptat. Cercetările efectuate în ultimii 20 de ani au identificat un număr mare de factori aflați în corelație

cu progresia și ruperea plăcii de aterom. În momentul de față este dovedit că inflamația deține un rol-cheie în inițierea patologiei la toate nivelele de evoluție a aterosclerozei, în special în faza de destabilizare a plăcii de aterom [4]. În lucrarea lor A. Klimov și B. Nagornev (1983) menționează, că ateroscleroza este determinată de interacțiunea lipoproteidelor cu pereții arteriali. Impermeabilitatea sporită a peretelui arterial pentru lipoproteidele aterogene este factorul de bază ce cauzează dezvoltarea aterosclerozei. Factorii genetici, alimentari, hipertensiunea, acțiunea complexelor autoimuni, fumatul, toxinele bacteriologice, infecțiile virale joacă un rol primordial în dezvoltarea dislipoproteinemiei cu caracter aterogen.

Acțiunea colesterolului asupra aterogenezei, asocierea dintre hiperlipidemie și ateroscleroză sunt bine cunoscute. Colesterolul joacă un rol principal în aterogeneză. În experimente pe iepuri a fost demonstrat că o dietă bogată în colesterol determină apariția procesului inflamator. Odată ajuns la nivelul intimei, LDL este oxidat și induce atât activarea celulelor endoteliale și musculare, secreția mediatorilor inflamatori cât și expresia moleculelor de adeziune. Totul culminează cu acumularea leucocitelor în spațiul subendotelial. Leucocitele provoacă oxidarea LDL și creează un cerc vicios. Monocitele ajunse la nivelul intimei devin macrofage, fagocitează LDL-ul oxidat și devin celule spumoase caracteristice plăcii de aterom. Lipidele oxidate pot modifica funcția celulelor musculare, accentuând adeziunea celulară. Macrofagele de la nivelul intimei determină modificări distructive ale vaselor, prin secreția de mediatori sau prin inducerea apoptozei celulare. Totodată macrofagele pot prezenta limfocitelor T-fragmente de LDL oxidat cu generarea răspunsului imun. Conform datelor experimentale și clinice, ateroscleroza este un proces inflamator. La examinarea plăcilor de aterom a fost depistată creșterea citokinelor ce reprezintă markerii serici ai inflamației sistemice [6]. Acestea sunt fibrinogenul, amiloidul-A, proteina C reactivă. Corelația dintre nivelul crescut al amiloidului-A și al proteinei C reactive (PCR) cu evenimentele coronariene recurente este descrisă în literatură [15]. La indivizii sănătoși creșterea riscului cardiovascular este corelată cu creșterea nivelului PCR [9]. Pacienții prezintă un risc sporit al nivelului seric crescut de : IL-6, homocisteină, apolipoproteina-B100, colesterol total și LDL-colesterol. Fosfataza A2, mieloperoxidaza, ligandul solubil CD-40 sunt alți potențiali predictorii ai riscului coronarian.

Produsă de hepatocite, PCR este o proteină de fază acută, sinteza căreia este indusă de citokine (IL-6). Proteina C-reactivă este un pentamer, constituită din 5 subunități identice legate noncovalent, având o greutate moleculară de aproximativ 110-140 kDa. Studiile recente sugerează că PCR este produsă la nivelul plăcii de aterom atât de celulele musculare netede ale macrofagelor cât și de celulele endoteliale ale aortei, neuroni, rinichi și de macrofagele alveolare. Studiile recente au demonstrat o relație invers proporțională între nivelul seric al PCR și funcția endotelială. PCR este considerat cel mai important marker al inflamației, și cel mai major predictor al riscului de infarct miocardic. Determinarea cantitativă PCR se efectuează prin mai multe metode, dar cea mai utilă este măsurarea cu teste de înaltă sensibilitate (*High sensitive CRP*) [10-12]. În câteva studii a fost demonstrată asocierea PCR cu infarctul miocardic acut. Nivelele crescute de PCR la pacienții cu angină anunță un risc crescut de infarct miocardic acut și de moarte subită [13]. De asemenea, la pacienții asimptomatici, o valoare elevată de PCR este predictivă pentru un risc cardiovascular crescut. Ridker a arătat că nivelul de bază al PCR, la bărbații aparent sănătoși, predispuș la riscul de a dezvolta boli arteriale simptomatice [24]. PCR induce fagocitoză, chemotaxie, activarea cascadei complementului și a trombocitelor circulante.

Mediatorii inflamației reprezintă un grup de peptide care include factorii de creștere (PDGF, FGF, EGF, IGF, VEGF), chemokine (MCP, MIP, IL-8), factori proinflamatori (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-13, IFN, TNF) și antiinflamatori (TGF, IL-4, IL-10, IL-12) [16]. Studiile, folosind modelele animale, au arătat date diferite în procesul aterogenetic decât în cazul studiilor *in vivo*. De exemplu: IL-10 a redus adeziunea celulară și proliferarea celulelor musculare netede la animale. Pe când *in vivo* au demonstrat reducerea hiperplaziei intinale [25]. Totuși, extrapolarea acestor date în practica clinică nu și-a dovedit eficiența.

Homocisteina este un aminoacid rezultat din catabolismul metioninei. Nivelul homocisteinei poate fi crescut în anumite condiții genetice, ea fiind rapid oxidată în țesuturi și plasmă de către macrofage, cu eliberarea de radicali liberi. Hiperhomocisteinemia este asociată cu creșterea agregării

plachetare, a anomaliilor de fibrinoliză, cu disfuncția celulelor endoteliale, oxidarea LDH și proliferarea celulelor musculare netede, ceea ce o leagă de ateroscleroză [18]. Studiile recente au consemnat, că reducerea nivelului seric al homocisteinei în trialurile clinice nu a adus beneficii de reducere a riscului cardiovascular.

Metaloproteinazele matriceale sunt responsabile de destabilizarea plăcii aterosclerotice. Macrofagele controlează o parte a proceselor inflamatorii din interiorul plăcii de aterom. Ele sunt responsabile de producerea enzimelor proteolitice, capabile să degradeze matricea extracelulară [4]. Cele mai importante enzime proteolitice sunt metaloproteinazele matriciale (MMPs), divizate în 4 subclase [26]. Aceste enzime sunt parte componentă a unor afecțiuni vasculare, printre care formarea anevrismelor și ruperea plăcilor de aterom [26]. Activitatea MMP este verificată la mai multe nivele. În primul rând, valoarea MMP este verificată la nivel transcripțional cu ajutorul citokinelor și factorilor de creștere. TNF- α și PDGF sunt factori ce stimulează expresia MMP, în timp ce TGF- β o inhibă [27]. Se cunoaște și faptul că steroizii și heparina reduc expresia MMP. MMP sunt secretate ca proenzime inactive. Activatorul cel mai important este plasmina, dar mai sunt și alții cum ar fi radicalii liberi de oxigen [28]. Retinoizii și steroizii reduc transcripția MMP, dar sunt insuficienți în reducerea restenozei coronariene post-angioplastie. A devenit clar că degradarea matricială în placa de aterom instabilă este mult mai complexă, implicând și alți factori, nu doar MMP.

Rolul agenților infecțioși în aterogeneză rămâne în continuare controversat. Date care să certifice implicarea lor sunt încă lipsă, dar este stabilită asocierea între dezvoltarea plăcii de aterom și prezența infecției cu Chlamydia Pneumoniae, Helicobacter pylori, Citomegalovirus [29-30], germeni care induc modificări celulare și moleculare cu rol distinct în patogeneza aterosclerozei. Chlamydia, de exemplu, operează cu monocitele, interacțiune din care rezultă producerea de TNF- α și IL- β , implicate, la rândul-le, în dezvoltarea plăcii de aterom. Chlamydia activează endoteliul vascular prin producerea antigenului HSP 60, creșterea nivelului de TNF- α și expresiei de MMP la nivelul macrofagelor. Studiile actuale au prezentat puține dovezi care să confirme legătura cauzală directă între agenții infecțioși și aterogeneză.

Referințe bibliografice

1. Loftus I, Thomson M. Plague Biologiy: Interesting science of Pharmacological Treasure Trore? // Eur J Vasc Endovasc Surg 2008 36, 507-516.
2. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. // Nature 1993; 362: 801-9.
3. Pauriah M, Struthers AD, Lang CC. Biomarkers and surrogate endpoints in cardiovascular therapeutics research: under scrutiny following results of the ENHANCE study. // Cardiovasc Ther 2008; 26: 85-8.
4. Buja LM, Willerson JT. Role of inflammation in coronary plaque disruption. // Circulation 1994; 89: 503-5.
5. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. // Circulation 1995; 92: 657-71.
6. Kolodjie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, et al. The thin-cap fibroatheroma: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. // Curr Opin Cardiol 2001; 16: 285-92.
7. Koenig W, Khuseynova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. // Atheroscler Thromb Vasc Biol 2007, 27: 15-26.
8. Ridker PM, Rifai N, Pffefer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the coronary events after myocardial infarction in patients with cholesterol levels. Colesterol and recurrent events (CARE) investigators. // Circulation 1998; 98: 839e44.
9. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. // N Engl J Med 2002; 347: 1557-65.
10. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. // N Engl J Med 2000; 342: 836-43.
11. Alvarez Garcia B, Ruiz C, Chacon P, Sabin JA, Matas M. High sensitivity CRP in high grade carotid plaque. // J Vasc Surg 2003; 38: 1018-24.
12. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. CRP in ischaemic stroke. // Stroke 2001; 32: 917.
13. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of CRP and risk of coronary events in stable and unstable angina. // Lancet 1997; 349: 462-6.

14. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MG, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. // *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
15. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of CRP for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. // *N Engl J Med* 2001; 344: 1959-65.
16. Selman CH. Mechanistic approaches to therapy for vascular injury. In: Clark LV, editor. Trends in atherosclerosis research. // Nova Science Publications; 2004.p.1-34.
17. Ferns GA, Forster L, Stewart-Lee A, et al. Probucol inhibits neointimal thickening and macrophage accumulation after balloon injury in the cholesterol-fed rabbit. // *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 11312-6.
18. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. // *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-50.
19. Schffner T., Taylor K. Et al. Arterial foam cells with distinctive immunomorphologic and histochemical features of macrophages // *Am. J Pathol.*-1980-V.100- P. 57-80.
20. Vedeler C. Nyland H, et al. In situ characterization of the foam cells in early human atherosclerotic lesions // *Acta. Pathol. Microbiol. Scand.* [c] – 1984. – V. 72. – P.133-137.
21. Agel N. M. Ball R. Y, et al. Identification of macrophages and smooth muscle cells in human atherosclerosis using monoclonal antibodies // *J. Pathol.* – 1985.-V.146.-P. 197-204.
22. Gownb A. M., Tsukada T., et al. Immunocytochemical analysis of the cellular composition of human atherosclerotic lesions // *Am. J Pathol.*- 1986- V. 125.-P.191-207
23. Emeson E.E., Robertson A.L. T-lymphocytes in aortic and coronary intimas. Their potential role in atherogenesis // *Am. J. Pathol.* – 1988.- V. 130.- P.369 -376.
24. Ridker P. M., Cushman M, et al. Plasma concentration of CRP and risk of developing peripheral vascular disease. // *Circulation* 1998; 97: 425-8.
25. Selzman C H, Shames B D, et al. Therapeutic implications of IL-10 in surgical disease. // *Shock* 1998; 10: 309-18.
26. Loftus I. M., Naylor A P, et al. MMPs and atherosclerotic plaque instability. // *Br J. Surg* 2002; 89: 680-94.
27. Muviel A. Cytokine regulation of metalloproteinase gene expression. // *J Cell Biochem* 1993; 53: 288-95.
28. Lijnen H. R. Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodelling. // *Thromb Haemost* 2001; 86: 324-33.
29. Muhlestein J. B Anderson J. L., et al. Infection with *Chlamydia pneumoniae* accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. // *Circulation*, 1998; 97: 633-6.

Rezumat

Cercetările contemporane presupun că răspunsul imunitar la acțiunea antigenelor endogene (lipoproteidele cu densitate scăzută) și extragene (adenovirusii ș.a.) are o importanță primordială în apariția aterosclerozei arterelor. La etapa primară a aterogenezei în stratul subendotelial al intimei se depun lipoproteidele cu densitate joasă, care devin astfel de caracter autoantigen și stimulează formarea moleculelor hemoadezive cu moleculele endoteliale. Acestea, la rândul lor, se leagă cu liganzii leucocitelor agranulate. Monocitele/macrofagele și T-celulele activate, pătrunse în intimă, inițiază procesul de inflamare a „fazei acute” la etapa primară a aterogenezei. Participarea celulelor intimei în procesele de inflamare (macrofagele, celulele musculare netede și celulele endoteliale produc antigeni de gradul II) transformă procesul acut în unul cronic.

Până nu demult se considera că ateroscleroza este legată numai de dezvoltarea hipercolesterinomie și de depunerea în surplus a lipoproteidelor pe pereții vaselor sanguine, ceea ce cauzează formarea plăcilor aterosclerotice. Însă, răspunsul molecular al pereților vaselor determină evoluția procesului, care poate regresa sau progresa spre formarea plăcilor aterosclerotice. Citokinele, produse din moleculele intimei locale sau de proveniență hematogenă, pot avea un rol determinant în procesele patologice din pereții vasculari, indiferent de nivelul lipidelor în sânge.

Summary

Nowadays researches suggest that immunitary response to the action of endogenous antigenous (low density lipoproteids) and to exogenous (adenoviruses etc.) has primary importance in the emergence of arteries' atherosclerosis. At the initial stage of atherogenesis low density lipoproteids settle in the subendotelial strata of the heart, thus acquiring an auto-antigenous character which stimulates the formation of hemoagdeziec and endotelial molecules. These, in turn, link with the ligands of a-granulated leucocytes. Monocytes/macrophages and activated T-cells, which entered the heart, initiate the inflammation process of “acute stage” at the initial

stage of atherogenesis. The participation of heart cells in the inflammation processes (macrophages, smooth muscles cells and endothelial cells produce antigenous of II degree) transform the acute process into a chronic one.

It was believed up until recently that the atherosclerosis was linked only to the development of Nowadays researches suggest that immunity response to the action of endogenous (low density lipoproteids) and to exogenous (adenoviruses etc.) has primary importance in the emergence of arteries' atherosclerosis. At the initial stage of atherogenesis low density lipoproteids settle in the subendothelial strata of the heart, thus acquiring an auto-antigenous character which stimulates the formation of hemoagdezie and endothelial molecules. These, in turn, link with ligands of α -granulated leucocytes. Monocytes/macrophages and activated T-cells, which entered the heart, initiate the inflammation process of "acute stage" at the initial stage of atherogenesis. Participation of heart cells in the inflammation processes (macrophages, smooth muscles cells and endothelial cells produce antigenous of II degree) transform the acute process into a chronic one.

It was believed up until recently that the atherosclerosis was linked only to the development of hipercolesterinomy and exceeded sediments of lipoproteids on the walls of blood sanguiferous vessels, which cause the formation of sclerotic plates. However, the molecular response of the vessels walls determine the process unfolding, which can either regress or progress the formation of atherosclerotic plates. Cytokines, produced from local heart molecules or from hematogenic, can have a determinant role in the pathologic processes which unfold on the walls of sanguiferous vessels, despite the level of lipids in the blood.

Резюме

Данные современных исследований не дают основания утверждать, что иммунный ответ на эндогенные (мЛПНП) или экзогенные (аденовирусы) антигены могут играть первичную роль в формировании начальных атеросклеротических поражений артерий. В то же время нет оснований утверждать что такой процесс не происходит. В начальной стадии атерогенеза отложения и образование в субэндотелиальном слое интимы мЛПНП, приобретающих аутоантигенные свойства, является тем пусковым фактором, который стимулирует экспрессию эндотелиальными клетками хемоадгезивных молекул, связывающихся с лигандами негранулярных лейкоцитов. Активированные моноциты / макрофаги и Т-клетки, проникающие в интиму, в ранних стадиях атерогенеза запускают каскад реакций, обеспечивающий развитие «острой фазы» воспаления. Включение клеток интимы в воспалительные реакции (макрофаги, ГМК и эндотелиальные клетки начинают продуцировать антигены II класса) переводят острую фазу воспаления в хроническую по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа. Еще недавно считалось, что атеросклероз и развитие гиперхолестеринемии, отложение в сосудистой стенке липопротеидов, обогащенных холестерином является основным условием образования атеросклеротических бляшек. Однако, клеточный ответ сосудистой стенки определяет по какому пути будет развиваться процесс: подвергаться регрессии или прогрессировать в сторону образования осложненных атеросклеротических бляшек. Цитокины продуцируемые клетками интимы местного и гематогенного происхождения, могут играть определяющую роль в патологических процессах, протекающих в сосудистой стенке, независимо от уровня липидов в крови.

EVALUAREA EFECTULUI CARDIOPROTECTOR AL CARMETADINEI LA PACIENȚII SUPUȘI REVASCULARIZĂRII CHIRURGICALE A INIMII

Nelea Ghicavîi, medic cardiolog,
Aureliu Batrînac, dr. în medicină, medic cardiochirurg
IMSP Institutul de Cardiologie

Introducere. Problema cardioprotecției preocupă cercetătorii de mai mult timp. Prin cardioprotecție se subînțelege prevenirea sau limitarea deteriorării miocardului și a vaselor coronariene prin mecanisme endogene sau acțiunea medicamentelor. Până în prezent, au fost publicate rezultatele, în care cercetătorii încearcă să răspundă la întrebarea – care este cel mai bun mod de protecție a cardiomiocitelor de ischemie, reperfuzie sau de factori inflamatorii [1].

Studiile efectuate au permis clarificarea unor procese neașteptate care au loc în inimă. De exemplu, s-a constatat că, după restabilirea fluxului coronarian sangvin, activitatea sistolică a cardi-