

# Vnetje – skupni patogenetski dejavnik arterijske aterosklerotične in venske trombembolične bolezni

Inflammation – a common pathogenic factor of arterial atherosclerotic and venous thromboembolic disease

Mateja Kaja Ježovnik, Pavel Poredoš

*Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana*

## Korespondenca/ Correspondence:

Pavel Poredoš,  
e: pavel.poredos@kclj.si

## Ključne besede:

ateroskleroza; venska tromboza; endotelna disfunkcija; označevalci vnetja; ocena tveganja

## Key words:

atherosclerosis;  
venous thrombosis;  
endothelial dysfunction;  
inflammatory markers;  
risk assessment

## Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2017;  
86:244–54.

Prispelo: 2. 12. 2016  
Sprejeto: 7. 4. 2017

## Izvleček

Vnetje sodi med temeljne mehanizme arterijske aterosklerotične bolezni, najverjetneje pa je vpleteno tudi v nastanek venske trombembolične bolezni. Različni dejavniki tveganja za aterosklerozo okvarijo žilno steno in izzovejo vnetne spremembe, ki jim lahko sledi razvoj ateroskleroze. Zato imajo osebe z napredovalo aterosklerozo, zlasti še tisti z nestabilnimi aterosklerotičnimi lehami, ki so odraz intenzivnih vnetnih sprememb, zvečane vnetne kazalce v krvi. Najpogosteje najdemo zvečane ravni visoko specifičnega C-reaktivnega proteina (hs-CRP), ki je nespecifični sistemski kazalec vnetja in nekatere interlevkine (interlevkin-6, interlevkin-8), ki sodijo med bolj specifične označevalce vnetja žilne stene. Zato potekajo raziskave, kako bi z določanjem cirkulirajočih označevalcev vnetja izboljšali napovedno vrednost za srčno-žilne dogodke. Toda zaradi nespecifičnosti posameznih kazalcev vnetja, različnih metod njihovega prepoznavanja in tesne povezave med ravnmi označevalcev in klasičnimi dejavniki tveganja, le-ti niso bistveno prispevali k oceni tveganja za srčno-žilne dogodke. Določanje hs-CRP kot najbolj prepoznavnega dejavnika tveganja se zaenkrat priporoča le pri osebah s srednje velikim tveganjem za srčno-žilne dogodke, pri tistih, ki nimajo klasičnih dejavnikov tveganja in so ogroženi zaradi drugih razlogov, kot je npr. družinska obremenjenost.

V zadnjem času odkrivajo tudi, da je v nastanek venske tromboze vpleteno vnetje. Pri poškodbi venske stene je vnetje odgovor na poškodbo, pri idiopatski venski trombozi brez prisotnosti dejavnikov tveganja pa je vnetje žilne stene verjetno primarni dogodek, ki mu sledi aktiviranje koagulacije. Obstaja namreč tesna povezava med vnetjem in koagulacijo. Vnetje spodbuja prokoagulantno aktivnost in zavira endogeno fibrinolizo, zato imajo bolniki s prebolelo vensko trombozo zvečane sistemske označevalce vnetja, zlasti hs-CRP in interlevkine. Ni pa še povsem jasno, ali so zvečani sistemski kazalci vnetja vzrok ali posledica venske tromboze. Rezultati naših raziskav kažejo, da so najverjetneje vzrok za protrombotične lastnosti krvi in spodbujajo pojavljanje venske tromboze, kajti bolniki po preboleli venski trombozi imajo tudi v stabilnem obdobju (3–5 let) zvečane označevalce vnetja.

Zvečan sistemski vnetni odgovor pri arterijski aterosklerotični in venski tromboembolični bolezni kaže na tesno povezavo med obema boleznima. Gre torej patogenetsko za podobne bolezni z različnimi kliničnimi obrazy.

Odkrivanje vnetne osnove za arterijske in venske bolezni je pomembno tudi s terapevtskega vidika, saj so bila do nedavnega zdravila s protivnetnim delovanjem v primerjavi z antikoagulacijskimi zdravili zapostavljena. Ker je za aspirin že dolgo znano, da deluje ne le protitrombotično, ampak tudi protivnetno, se nakazuje učinkovitost aspirina pri dolgoročnem preprečevanju ponovnih venskih tromboz in njihovem napredovanju.

## Abstract

Inflammation is among the basic mechanisms of arterial atherosclerotic diseases and is most likely also involved in the onset of venous thromboembolic disease. Various risk factors for atherosclerosis cause damage to the vascular wall and trigger inflammatory changes, which may lead to the development of atherosclerosis. Therefore, people with advanced atherosclerosis, and particularly those with unstable atherosclerotic plaques as a result of intense inflammatory changes, are found to have elevated levels of inflammatory markers in the blood. The most frequent findings include elevated levels of highly specific C-reactive protein (hs-CRP), which is a non-specific systemic indicator of inflammation, and certain interleukins (interleukin-6, interleukin-8) that are considered to be more specific markers of vascular wall inflammation. Therefore, studies are underway to improve the prognostic value for cardiovascular events by the determination of inflammatory markers in the blood. However, due to the unspecificity of individual inflammatory markers, different methods of their determination and close relation between marker levels and the established risk factors, these have failed to contribute significantly to the evaluation of the role of inflammation in the occurrence of cardiovascular events. Currently, the determination of hs-CRP as one of the most prominent risk factors is recommended only in persons at high risk for cardiovascular events, in those that do not have classical risk factors and are at risk due to other causes, such as e.g. familial predisposition.

Recently, it has also been found that inflammation is implicated in the pathogenesis of venous thrombosis. In the case of a damaged venous wall inflammation occurs as a response to injury, while in idiopathic venous thrombosis without the presence of risk factors the vascular wall inflammation is probably a primary event that is followed by coagulation activation. Namely, there is a close association between inflammation and coagulation. Inflammation stimulates procoagulant activity and inhibits endogenous fibrinolysis, and therefore patients with the history of venous thrombosis present with elevated levels of systemic inflammatory markers, particularly of hs-CRP and interleukin. However, it has not been fully explained yet whether the elevated systemic inflammatory markers are a cause or a consequence of venous thrombosis. The results of our study show that they are most probably a cause for prothrombotic characteristics of the blood and stimulate the occurrence of venous thrombosis, as patients with a history of venous thrombosis even in their stable period (3–5 years) present with elevated inflammatory markers.

The increased systemic inflammatory response in arterial atherosclerotic and venous thromboembolic disease is indicative of a close association between both diseases, which are similar as to their pathogenesis but have different clinical features.

The recognition of inflammatory basis of arterial and venous diseases is also important from the therapeutic point of view since until recently, in comparison with anticoagulants, medicines with anti-inflammatory activity were rather neglected. Not only has aspirin long been known for its anti-thrombotic and also anti-inflammatory activity, it also appears to be effective in long-term prevention of recurrences and progressions of venous thromboses.

## 1 Uvod

Srčno-žilne bolezni so še vedno, zlasti v razvitem svetu, vodilni vzrok obolevnosti in umrljivosti odrasle populacije. V večini primerov so srčno-žilni zapleti posledica napredovale ateroskleroze in/ali tromboemboličnih zapor prizadetih arterij in ven. Za nastanek ateroskleroze so odgovorni številni znani in manj znani dejavniki tveganja. V nastanek tromboemboličnih zapletov v območju ven-

skega sistema je vpletena t.i. Virchowa triada, ki vključuje spremembe v sestavi krvi, poškodbo žilne stene in spremembe v toku krvi. Toda neposredni patogenetski mehanizmi okvare žilne stene pri venski trombozi (VT) še vedno niso dovolj dobro pojasnjeni. Najverjetneje se bolezenski proces v žilni steni prične z okvaro notranjih plasti venske ali arterijske žilne stene, ki jo povzročijo različni

dejavniki: mehanski, kemični in metabolični. Poškodbi sledi vnetni odgovor, ki je verjetno skupni imenovalac škodljivega delovanja ekso- in endogenih dejavnikov, ki so odgovorni za okvaro žilne stene. Za aterosklerozo je že dolgo znano, da je pri tej bolezni osnovni patogenetski mehanizem kronični vnetni proces. V zadnjem času pa je vedno več podatkov, da je tudi v nastanek VT in tromboemboličnih zapletov vpleteno vnetje, ki poruši ravnovesje hemostaze in poveča prokoagulantno aktivnost krvi (1,2).

V prid povezavi med arterijskimi in venskimi boleznimi, pri katerih je skupni patogenetski dejavnik verjetno vnetje, govorijo tudi rezultati raziskav, ki kažejo na povezavo med globoko VT (zlasti idiopatsko) in predkliničnimi ter kliničnimi oblikami ateroskleroze (3,4).

## 2 Aterosklerozna in vnetje

Vnetje igra pomembno vlogo pri nastanku in napredovanju ateroskleroze in z aterosklerozo povezanih srčno-žilnih zapletov (5,6). Zato se aterosklerozna opredeljuje kot kronična vnetna bolezen. Prepoznavanje vnetnih sprememb v žilni steni, a tudi krožečih označevalcev vnetja v krvi, je pomembno tudi s kliničnega, zlasti prognostičnega vidika.

V žilni steni se zaradi kopičenja lipidov sproži vnetni odgovor (7). Pri osebah z zvečanimi koncentracijami lipidov in ob povečanem mehanskem stresu pride do kopičenja holesterola in drugih lipidov v žilni steni, kar zmanjša zaščitne lastnosti endotela in zavira obrambne mehanizme, ki preprečujejo vstop vnetnih celic v žilno steno. Funkcijska okvara endotela, ki ji sledijo morfološke spremembe endotelnih celic, pripeljejo do sinteze adhezijskih molekul na površini endotelnih celic, ki se povežejo z različnimi vnetnimi celicami in pospešujejo njihov vstop v žilno steno. Sledi

vnetni odgovor, med katerim se sproščajo različni mediatorji, zlasti citokini, ki pospešujejo prehod levkocitov iz krvi v intimalno plast žilne stene. Aktivirajo se makrofagi, ki sprejmejo večje količine lipidov in se spremenijo v penaste celice. Sproščajo se tudi rastni dejavniki, ki spodbujajo razmnoževanje in migriranje gladkih mišičnih celic. Fibrinolitični encimi, zlasti metaloproteinaze, pa razgrajujejo vezivno ogrodje žilne stene in s tem omogočijo gladkim mišičnim celicam, da prodrejo skozi elastični sloj, ki deli intimo in medijo. Z lipidi, zlasti s holesterolom nasičenimi makrofagi, razpadejo in sprostijo v medcelični prostor holesterol in druge celične sestavine, ki pospešujejo vnetni odgovor. Sproščajo se vnetni mediatorji in tkivni faktor, ki je odgovoren za tromboembolične zaplete na površini aterosklerotično spremenjene žilne stene (8). Za vnetni odgovor v žilni steni so odgovorni tudi monocitni kemoatraktanti (MCP), zlasti MCP-1 (9). Limfociti T se aktivirajo in celice spodbujajo nastanek provnetnih citokinov in tumorje nekrotizirajočega faktorja beta (TNF- $\beta$ ). Na ta način vnetje ne le, da spodbuja razvoj ateromov, temveč je odgovoren tudi za akutne tromboembolične zaplete, ki lahko pripeljejo do srčnega infarkta, možganske kapi ali ishemičnih dogodkov v drugih organskih sistemih.

## 3 Dejavniki tveganja za aterosklerozna in vnetje

Škodljivi učinki dejavnikov tveganja za aterosklerozna verjetno v pretežni meri temeljijo na spodbujanju vnetja v žilni steni. Za lipide, zlasti za LDL holesterol, je že dolgo znano, da spodbuja vnetni odgovor, ki je intenzivnejši, če se LDL holesterol oksidira. Tudi drugi lipoproteini, kot npr. VLDL, spodbujajo vnetje in s tem razvoj ateroskleroze (10).

Zvečan krvni tlak povzroča mehansko okvaro žilne stene, po drugi strani pa patogenetski dejavniki arterijske hipertenzije spodbujajo vnetje. Angiotenzin II poleg vasokonstriktorskega delovanja spodbuja vnetje intimalnega sloja arterijske stene. Zvečan krvni tlak pa spodbuja tudi sproščanje provnetnih citokinov, zlasti IL-6 in adhezijskih molekul (VCAM – 1) na površini endotelialskih celic (11). Sladkorna bolezen zaradi hiperglikemije povzroča glikacijo različnih molekul in tudi sestavin žilne stene, kar spodbuja tvorbo provnetnih citokinov, zvečuje oksidativni stres in je vzrok za vnetni odgovor.

Čezmerna telesna teža spodbuja vnetje preko spremljajočih dejavnikov tveganja za aterosklerozo, kot so zvečani lipidi, odpornost na inzulin in zvečan krvni tlak. Maščobno tkivo pa lahko neposredno spodbuja tvorbo citokinov, kot so npr. TNF- $\alpha$  in IL-6 (12).

#### 4 Krvni označevalci vnetja

V krvi oseb z različnimi aterosklerotičnimi boleznimi lahko že v najzgodnejšem obdobju aterosklerotičnega procesa odkrijemo označevalce vnetja, kot so visoko specifični C-reaktivni protein (hs-CRP), fibrinogen in serumski amiloid A, ki jih lahko v manjših koncentracijah zasledimo že pri zdravi osebi. V primeru ateroskleroze pa se njihova raven pomembno zveča. Po drugi strani pa lahko pri ogroženih osebah z razvijajočo se aterosklerozo v krvi odkrijemo vnetne kazalce, ki so sicer pri zdravih osebah prisotni v neizmerljivih koncentracijah, kot so citokini: TNF- $\alpha$  in adhezijske molekule. Ti označevalci vnetja so dokaj zanesljivi kazalci vnetja žilne stene, medtem ko se koncentracije nespecifičnih mediatorjev iz prve skupine zvečajo pri različnih vnetnih procesih in ne le pri vnetju žilne stene. Zato so manj specifični

poказatelji okvare žilne stene in spremljajočih žilnih boleznih. Epidemiološke klinične raziskave so pokazale tesno povezavo med ravnimi vnetnih označevalcev v krvi in tveganjem za srčno-žilne zaplete (5,6). Rezultati teh raziskav so spodbudili zanimanje za sledenje ravnem vnetnih kazalcev in njihovo napovedno vrednost za srčno-žilne dogodke. Prospektivne epidemiološke raziskave so pokazale, da so zvečane ravni različnih vnetnih kazalcev, kot so citokini (IL-6, TNF- $\alpha$ ), adhezijske molekule (ICAM – 1, P-selektin, E-selectin) kot tudi reaktanti akutne faze, kot so hs-CRP, fibrinogen in serumski amiloid A, pomembni napovedovalci srčno-žilnih dogodkov (13,14). Rezultati raziskav kažejo tudi, da zvečane vrednosti nekaterih vnetnih kazalcev (IL – 6 in hs-CRP) niso le napovedni dejavniki za aterosklerozo, temveč napovedujejo odpornost na inzulin in razvoj sladkorne bolezni tipa 2 (15). Po drugi strani pa lahko s spremljanjem vnetnih kazalcev sledimo učinkovitosti preventivnih ukrepov in učinkovitosti zdravljenja dejavnikov tveganja pri preprečevanju aterosklerotičnih zapletov.

*Visoko specifični C-reaktivni protein (hs-CRP) je eden najbolj raziskanih kazalcev vnetja in napovedovalec srčno-žilnih dogodkov. Ima povezovalno vlogo pri tvorbi in aktivaciji drugih vnetnih kazalcev, zlasti citokinov. Spodbuja tvorbo adhezijskih molekul, pospešuje vstopanje LDL holesterola in monocitov v žilno steno (6). hs-CRP je bil deležen tolikšne pozornosti, ker naj bi izboljšal napovedovanje srčno-žilnih dogodkov tudi pri osebah, ki nimajo klasičnih dejavnikov tveganja za aterosklerozo in naj bi služil merjenju učinkovitosti različnih preventivnih ukrepov, zlasti učinkovitost zdravljenja s statini (16). Številne raziskave so pokazale povezavo med hsCRP in srčno-žilnimi dogodki. Raziskava MR-FIT (Multiple Risk Factor Intervention*

Trial) je pokazala tesno povezavo med ravniyo hsCRP in umrljivostjo za srčno-žilnimi boleznimi pri odraslih moških (17). V raziskavi Women Heart Study, ki je vključila okrog 28.000 zdravih žensk, ki so jih spremljali 8 let, se je izkazalo, da je hs-CRP neodvisni napovedovalec srčno-žilnih dogodkov. Njegova napovedna vrednost je bila večja, kot jo ima holesterol LDL (18). Toda kljub vsem ugotovitvam številnih raziskav s področja primarne preventive ateroskleroze se zastavlja vprašanje, ali določanje hs-CRP v primerjavi z ocenami tveganja, ki temeljijo na prisotnosti klasičnih dejavnikov tveganja, pomembno izboljša oceno tveganja za srčno-žilne dogodke. Na nezadovoljivo klinično uporabnost določanja hs-CRP zaradi majhne specifičnosti opozarja tudi analiza, ki jo je opravila skupina raziskovalcev The emerging risk factors collaboration (19). Z analizo 52 kohortnih raziskav, ki je vključila 246.669 oseb, so ugotovili, da določanje hs-CRP ali fibrinogena pri osebah brez znanih srčno-žilnih bolezni in srednje velikim tveganjem lahko prepreči le en dogodek v obdobju 10 let pri 400–500 osebah, pri katerih opravimo presejanje omenjenih kazalcev vnetja. Napovedna vrednost hs-CRP je omejena tudi zato, ker je reaktant akutne faze vnetja povečan pri različnih vnetnih in infekcijskih boleznih. Zato so za napovedovanje srčno-žilnih dogodkov pomembne dolgotrajne spremembe bazalnih vrednosti hs-CRP, ki omogočajo prepoznavo posameznikov, ki so kljub odsotnosti klasičnih dejavnikov tveganja ogroženi za aterosklerotične srčno-žilne zaplete. Zvečane vrednosti hs-CRP imajo večjo napovedno vrednost pri osebah, ki so mlajše od 75 let, pri moških in pri osebah, ki imajo normalne vrednosti sistolnega krvnega tlaka. Torej napovedno vrednost hs-CRP zmanjša prisotnost drugih dejavnikov tveganja za aterosklerozo. Tudi ocena

tveganja z uporabo Reynoldsovega točk-ovalnika (Reynolds Risk Score), ki vključuje poleg klasičnih dejavnikov tveganja še družinsko anamnezo in raven hs-CRP, kaže, da določanje hs-CRP le malo prispeva k oceni tveganja, ki jo določimo na osnovi drugih dejavnikov tveganja (20). Kljub pozitivnim rezultatom nekaterih raziskav in celo metaanaliz o pomenu hs-CRP pri ocenjevanju tveganja za srčno-žilne dogodke, pa ne gre prezreti tudi negativnih rezultatov, ki jih ni malo. Analiza rezultatov metaanaliz o pomenu srčno-žilnih biomarkerjev, ki niso zajeti v Framinghamskem točkovalniku, je pokazala, da gre neredko za favoriziranje nekaterih biooznačevalcev in za pridobivanje značilnih rezultatov s pomočjo statističnih orodij (21). Določanje hs-CRP torej omejeno vpliva na oceno tveganja za srčno-žilne dogodke pri ogroženih osebah, zato se zaenkrat rutinsko določanje hs-CRP v klinični praksi ne priporoča. Izjema so morda le zdrave osebe s srednje velikim tveganjem za srčno-žilne dogodke, pri katerih vrednosti hs-CRP med 1,0 in 3,0 mg/L predstavljajo srednje veliko tveganje, če pa je hs-CRP večji od 3,0 mg/L, gre za veliko tveganje za srčno-žilne dogodke (22). Vendar so tudi glede indikacij za določanje hs-CRP pri tej populaciji mnenja deljena, zato najnovejše evropske smernice o preprečevanju srčno-žilnih bolezni ne priporočajo določanja hs-CRP (23).

Hs-CRP se je izkazal kot zanesljiv kazalec učinkovitosti preventivnih in terapevtskih postopkov, ki so namenjeni zmanjšanju tveganja za srčno-žilne dogodke. Raziskava JUPITER (Justification for the use of statins in Prevention – Intervention Trial evaluating Rosuvastatin) je pokazala, da je zmanjšanje holesterola LDL premosorazmerno z zmanjšanjem ravni hs-CRP in, da tudi pri osebah z normalnimi vrednostmi LDL holesterola in zvečanimi vrednostmi hs-CRP,



statini pomembno zmanjšajo tveganje za srčno-žilne dogodke, ki je premozorazmerno z znižanjem koncentracije hs-CRP (24).

*Interlevkine* imajo osrednjo vlogo pri vnetnem odgovoru na različne dražljaje in spodbujajo sintezo hs-CRP ter fibrinogena v jetrih. Med najbolj znane in proučevane provnetne interlevkine sodita IL-6 in IL-8, medtem, ko ima IL-10 protivnetno delovanje in zmanjšuje vnetni odgovor. Interlevkine in njihove receptorje so našli v aterosklerotičnih lezah. Dokazano je bilo, da je koncentracija različnih citokinov v plazmi pozitivno povezana s tveganjem za srčno-žilne dogodke, zlasti za nenadne zapore koronarnih arterij. Dokazano je bilo tudi, da so vrednosti IL-6 povečane pri bolnikih s periferno arterijsko okluzivno boleznijo. Njihova raven se povečuje z napredovanjem bolezni. Več prospektivnih raziskav je pokazalo, da je zvečana raven IL-6 povezana z 2- do 3-krat večjim tveganjem za srčno-žilne dogodke v primerjavi z osebami z normalnimi vrednostmi IL-6 (25). Določanje plazemske ravni nekaterih interlevkinov je pomembno, ker so interlevkine bolj specifični kazalci vnetja žilne stene kot drugi označevalni vnetja. Njihova koncentracija je v plazmi tesno povezana z napredovanjem ateroskleroze in prisotnostjo nestabilnih aterosklerotičnih lez, ki so izvor srčno-žilnih dogodkov. Žal pa se zaradi nezanesljivih laboratorijskih metod in številnih dejavnikov, ki vplivajo na raven interlevkinov v plazmi, določanje koncentracij interlevkinov ni uveljavilo v vsakdanji klinični praksi kot metoda za oceno tveganja za srčno-žilne dogodke.

## 5 Vnetje in venska tromboembolična bolezen

Podatki novejših raziskav kažejo, da je vnetje vpleteno tudi v nastanek VT. Verjetno je tudi pri nastanku VT-tromboze poškodba ključni dejavnik, ki sproži vnetni odgovor. Pri idiopatski VT pa je verjetno vnetje primarni dogodek, ki sproži aktiviranje koagulacijskega sistema in nastanek krvnega strdka. Obstaja tesna povezava med vnetjem in hemostazo, ki vključuje provnetne citokine, kemokine, adhezijske molekule, tkivni faktor, aktiviranje trombocitov in endotelnih celic ter tvorbo mikroparticlov. Vnetje zveča sintezo dejavnikov, ki pospešujejo koagulacijo in zavira endogeno fibrinolitično aktivnost krvi, kar spodbuja trombotični proces in nastanek krvnih strdkov. Vnetje pa tudi poškoduje obrambne mehanizme endotelnih celic; zmanjša antikoagulacijsko in antiagregacijsko delovanje endotelnih celic in zavre vazodilatacijske lastnosti endotela (26). Po drugi strani pa aktiviranje koagulacijskega sistema spodbuja vnetje. Trombin namreč spodbuja sintezo in izločanje provnetnih citokinov in rastnih dejavnikov. Nadalje trombociti, ki se aktivirajo v sklopu koagulacije, prav tako spodbujajo vnetni odgovor. V eni od naših raziskav smo dokazali, da imajo bolniki s prebolelo idiopatsko VT povečane vrednosti označevalcev vnetja v primerjavi z zdravimi preiskovanci (27). Sledenje bolnikov z idiopatsko globoko VT je pokazalo, da so pri tej skupini bolnikov še po 5 letih zvečani kazalci vnetja, kot so hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, medtem ko je bil protivnetni IL-10 pomembno zmanjšan. Prav tako pa so bili zvečani cirkulirajoči kazalci okvare endotela (Von Willebrandov faktor, P-selektin). Te ugotovitve kažejo, da večje vrednosti vnetnih kazalcev niso posledica prebolele VT, temveč je verjetno vnetje vpleteno

v nastanek tromboze. Zato so vrednosti vnetnih kazalcev pri teh osebah trajno zvečane. Zato so bili označevalci vnetja proučevani z vidika napovedovanja VT in kot diagnostično merilo za postavitev diagnoze VT. Med najbolj znanimi in najpogosteje proučevanimi kazalci vnetja so hs-CRP in različni interlevkini.

Mnenja o vlogi hs-CRP pri nastanku VT so deljena. Dve veliki raziskavi sta proučevali vlogo hs-CRP v patogenezi VT. V raziskavi Physicians Health Study, v katero je bilo vključenih več kot 22.000 ameriških zdravnikov, ki so jih sledili 14 let, ravni hs-CRP v plazmi niso bile pomembno povezane z incidenco venskih tromboembolizmov (VTE). Vzrok za odsotnost statistično pomembne povezave med ravnimi hs-CRP in pojavnostjo VT je bila verjetno majhna incidenca v pojavnosti VT. Samo 101 preiskovanec je razvil VT. Podobno so tudi v raziskavi Cardiovascular Health Study ugotovili, da ni povezave med ravnijo hs-CRP in nastankom globoke VT (28). Prav tako ni bilo razlik, ko so uravnotežili incidenco VTE glede na kvartil hs-CRP po starosti, rasi in spolu. hs-CRP pa se je izkazal kot uporaben test pri postavitvi diagnoze VT.

Vlogo hs-CRP pri postavitvi diagnoze VTE pri osebah s sumom na VTE so proučevali v več raziskavah. Thomas s sodelavci je preverjal, ali so povečane vrednosti hs-CRP uporabne za prepoznavanje VTE (hs-CRP so opredelili kot zvečan, če so bile vrednosti nad 10 mg/L). Občutljivost povečanih vrednosti hs-CRP je bila 100 %, specifičnost pa le 52 %. Ugotovili so, da je pozitivna napovedna vrednost le 56 % in negativna napovedna vrednost 100 %. Rezultati so nakazali, da bi lahko majhne oz. normalne vrednosti hs-CRP uporabljali za izključevanje VTE pri bolnikih s sumom na VTE, kar pa kasnejše večje raziskave Wonga s sodelavci niso potrdile (29).

Tako so zaključili, da vrednosti hs-CRP ne omogočajo postavitve ali izključitve diagnoze VTE pri bolnikih s kliničnim sumom na to bolezen.

Med označevalce vnetja pri VT sodijo tudi citokini: TNF- $\alpha$ , interlevkini, limfokini, monokini, rastni dejavniki in interferoni. Od teh označevalcev vnetja so pri bolnikih z VT pogosto proučevali zlasti interlevkine, predvsem IL-6, IL-8 in IL-10. Večina raziskav se nanaša na bolnike z akutno VT. Van Aken je ugotovil, da imajo bolniki, ki so utrpeli najmanj dve VT, pomembno večje vrednosti IL-6 in IL-8 (30). Ista skupina raziskovalcev je v raziskavi Leiden Thrombophilia Study (LTS) prišla do podobnih ugotovitev. Raziskava, v katero je bilo vključenih 474 bolnikov z VT in prav toliko zdravih preiskovancev, je ugotovila, da so imeli bolniki pomembno večje vrednosti IL-8 in da so bile pri bolnikih za 90 % večje vrednosti interlevkina kot pri zdravih preiskovancih povezane z 1,9-krat večjim tveganjem, 99-odstotno povečanje IL-8 glede na vrednosti kontrolnih preiskovancev pa je bilo povezano s 6-krat večjim tveganjem za nastanek VT (31). Tudi naknadna analiza izsledkov raziskave LTS je potrdila, da IL-6 in IL-8 ter TNF-alfa sodijo med neodvisne dejavnike tveganja za VT (32). Za IL-10 pa se je izkazalo, da ima zaščitno vlogo in da je pri osebah z večjimi vrednostmi IL-10 tveganje za nastanek VT manjše kot pri tistih z manjšimi vrednostmi IL-10 (2). Skupina nizozemskih raziskovalcev je proučevala vrednosti interlevkinov v akutnem obdobju VT; ob postavitvi diagnoze in pet dni kasneje. Ugotovili so povečane vrednosti IL-6, IL-8 in hs-CRP ob postavitvi diagnoze, po petih dneh pa so se vrednosti IL-6 in hs-CRP že pomembno zmanjšale, kar so razlagali s tem, da je vnetje posledica in ne vzrok VT. Zato naj bi se z umirjanjem klinične simptomatike zmanjšali vnetni označe-

valci. Toda znižanje vnetnih kazalcev v petih dneh po nastopu akutne VT bi lahko bilo tudi posledica vpliva heparina, s katerim so bolnike zdravili. Poskusi so namreč dokazali, da ima heparin protivnetno delovanje (33).

Prognostični pomen vnetnih označevalcev, zlasti interlevkinov, so proučevali tudi v norveški prospektivni raziskavi (HUNT 2 –The Nord-Trøndelag Health Study). Kazalce vnetja so spremljali pri 66.140 navidezno zdravih oseb in ugotovili, da so bile vrednosti vnetnih kazalcev (IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10 in IL-12) pri skupini oseb, ki so prebolele VT, primerljive s tistimi, ki VT niso utrpeli. Na osnovi dobljenih rezultatov so domnevali, da ti vnetni kazalci domnevno niso povezani z nastankom VT. Spremenjeni vnetni profil po preboleli VT, ki so ga opisovale druge raziskave, je verjetno posledica in ne vzrok VT (34).

V naši raziskavi smo ugotovili, da imajo bolniki z idiopatsko VT večje vrednosti IL-6 in IL-8 ter večje koncentracije TNF-alfa. Ti rezultati kažejo na povečan vnetni odgovor, ki je prisoten tudi v stabilnem obdobju (do 5 let) po preboleli VT oz. da VT ni le epizodičen dogodek, temveč gre za kronično stanje, ki ga ne glede na klinični izid spremljajo dolgotrajne sistemske vnetne spremembe. Čeprav nimamo podatkov o vrednostih proučevanih označevalcev vnetja pri naših bolnikih pred nastankom VT, pa lahko tudi na osnovi rezultatov drugih raziskav, zlasti raziskave HUNT 2, sklepamo, da je povečan vnetni odgovor vzrok in ne posledica za VT. Kronični vnetni odgovor bi si lahko razložili tudi s procesi, ki potekajo v trombozirani veni neposredno po akutnem dogodku. Akutni zapori, pri kateri je gotovo udeleženo tudi vnetje, sledi razgradnja krvnega strdka in/ali vezivna organizacija. Pri obeh procesih sodelujejo vnetne celice, ki verjetno vzdržujejo tudi vnetni proces v sami

venski steni. Po preboleli VT le redko pride do popolne sanacije sprememb v žilni steni in do ponovne vzpostavitve fizioloških razmer v krvnem obtoku skozi predhodno trombozirano veno. To pa je verjetno tudi eden od razlogov, da imajo osebe s prebolelo VT kronično zvečane označevalce vnetja.

Vnetje igra torej pomembno, morda celo odločilno vlogo, pri rekanalizaciji s trombozo povzročene venske zapore. Povezavo med povišano ravnijo sistemskih označevalcev vnetja (IL-6) in odstranjevanjem krvnega strdka, ki je povezano s pogostostjo pojavljanja potrombotičnega sindroma, so opisali tudi nizozemski avtorji (35).

## 6 Povezovalna vloga vnetja pri patogenezi arterijske in venske žilne bolezni

Na povezavo med arterijsko aterosklerotično in vensko tromboembolično boleznijo so v preteklosti pokazale raziskave, ki so pri obeh boleznih potrdile vnetje kot enega od osnovnih patogenetskih mehanizmov. Poleg tega je več raziskav odkrilo povezavo med VT in predkliničnimi aterosklerotičnimi spremembami, kot so asimptomatski plaki na karotidah in endotelna disfunkcija, ki so jo ugotovili pri obeh žilnih boleznih (4,36).

Poleg tega se pri obeh boleznih neredko pojavljajo skupni dejavniki tveganja tako za aterosklerozo kot VT, pri katerih je skupni imenovalc njihovnega škodljivega delovanja na žilno steno prav vnetje (37).

Med najpogostejše dejavnike tveganja za aterosklerozo in vensko tromboembolično boleznijo sodijo znani klasični in neklasični dejavniki tveganja. Tako se s starostjo povečuje tveganje za nastanek obeh bolezni, povečana telesna teža pa



je prav tako povezana z nastankom VT in ateroskleroze. V zadnjem času pa se kopičijo tudi dokazi, da hiperholesterolemija kot eden najpomembnejših dejavnikov tveganja za aterosklerozo zvečuje tveganje za VTE, prav tako naj bi bil z VT povezan zvečan krvni tlak in hiperhomocisteinemija (38). Z VT so povezani predvsem metabolni dejavniki tveganja za aterosklerozo, kot so debelost, hipertrigliceridemija in znižan HDL holesterol (39). Pomemben dejavnik tveganja za obe skupini žilnih bolezni je tudi metabolični sindrom, ki je vpleten v patogenezo ateroskleroze in VTE preko vnetja in zvečanih vrednosti inhibitorja aktivatorjev plazminogena (40).

## 7 Vnetna patogeneza žilnih bolezni kot izziv za nove terapevtske pristope

Čeprav je za aterosklerozo že dolgo znano, da gre za kronično vnetno bolezen, se je protivnetnemu zdravljenju ateroskleroze posvečalo malo pozornosti. Res je, da se aspirin in nekatera druga protitrombotična zdravila bolnikom, ki so ogroženi za aterosklerozo, predpisujejo že več desetletij. Toda težišče predpisovanja teh zdravil je bilo predvsem na njihovem antiagregacijskem in antitrombotičnem delovanju, manj pa so se upoštevali njihovi protivnetni učinki. V zadnjem času pa so protivnetno delovanje odkrili tudi pri nekaterih drugih zdravilih, ki niso opredeljena kot protivnetna, kot so npr. statini. Raziskava JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin trial) je pokazala, da so preventivni učinki statinov premosorazmerni z njihovim protivnetnim delovanjem in učinkoviti tudi pri osebah z normalnimi vrednostmi holesterola LDL, ki imajo zvečane vredno-

sti hs-CRP. Njihov protivnetni učinek je povezan z zmanjšanjem koncentracij vnetnih mediatorjev, zlasti hs-CRP-ja, in to ne glede na spremembe ravni holesterola (41). To kaže, da bi pri preprečevanju in zdravljenju ateroskleroze veljalo več pozornosti posvečati protivnetnemu delovanju in izboru zdravil, ki imajo izrazitejši protivnetni učinek.

Za zdravljenje VT v akutnem obdobju so se antikoagulacijska zdravila izkazala bolj učinkovita kot aspirin, v zadnjem času pa se vrstijo poročila, da aspirin in morda tudi druga zdravila s protivnetnim delovanjem, če ga predpišemo bolnikom s prebolelo VT po končanem antikoagulacijskem zdravljenju, zmanjšajo ponovni pojav VT (42). V randomizirani in s placebom kontrolirani raziskavi so ugotovili, da zdravljenje z aspirinom v odmerku 100 mg na dan kot nadaljevanje 6- do 8-mesečnega antikoagulacijskega zdravljenja za 40 % zmanjša tveganje za ponovne VTE. Vrstijo se tudi dokazi, da statini, ki sodijo med temeljna antiaterosklerotična zdravila, zmanjšajo tveganje za VTE. Preprečevanje tromboze naj ne bi temeljilo na od holesterola odvisnem delovanju statinov, temveč na njihovih vzporednih (pleotropnih) učinkih (43). Predvsem naj bi šlo za protivnetni učinek statinov. Na učinkovitost preprečevanja VTE s statini kažejo tudi rezultati dveh metaanaliz, ki kažejo na to, da so statini učinkoviti predvsem pri osebah z zvišanim hs-CRP in normalnimi vrednostmi lipidov (44,45). Podobno so tudi v raziskavi INSPIRE ugotovili, da aspirin po končanem antikoagulacijskem zdravljenju pomembno (za 1/3) zmanjša VTE, ne da bi se po tem pomembno zvečalo tveganje za krvavitve (46).

Zastavlja pa se tudi vprašanje, ali bi bila morda v akutni fazi zdravljenja VT kombinacija zdravil z antikoagulantnim delovanjem in protivnetnih zdravil bolj učinkovita, kot so zgolj antikoagulacijska

zdravila. Morda bi s hkratnim dajanjem aspirina, ki ima protivnetno delovanje, izboljšali rekanalizacijo trombotičnih venskih zapor in s tem preprečili razvoj potrombotičnega sindroma, za katerega

je znano, da kronična zapora prizadete vene pomembno prispeva k nastanku tega zapleta, ki bolnika zaznamuje za vse življenje.

## Literatura

- Poredos P, Jezovnik MK. The Role of Inflammatory Biomarkers in the Detection and Therapy of Atherosclerotic Disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;14(6):534–46.
- Poredos P, Jezovnik MK. In patients with idiopathic venous thrombosis, interleukin-10 is decreased and related to endothelial dysfunction. *Heart Vessels*. 2011;26(6):596–602.
- Prandoni P, Ghirarduzzi A, Prins MH, Pengo V, Davidson BL, Sørensen H, et al. Venous thromboembolism and the risk of subsequent symptomatic atherosclerosis. *J Thromb Haemost*. 2006;4(9):1891–6.
- Jezovnik MK, Poredos P, Lusa L. Idiopathic venous thrombosis is associated with preclinical atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(3):304–11.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336(14):973–9.
- Ballantyne CM, Nambi V. Markers of inflammation and their clinical significance. *Atheroscler Suppl*. 2005;6(2):21–9.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135–43.
- De Caterina R, Libby P, Peng HB, Thannickal VJ, Rajavashisth TB, Gimbrone MA, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest*. 1995;96(1):60–8.
- Mach F, Sauty A, Iarossi AS, Sukhova GK, Neote K, Libby P, et al. Differential expression of three T lymphocyte-activating CXC chemokines by human atheroma-associated cells. *J Clin Invest*. 1999;104(8):1041–50.
- Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Fogelman AM, Berliner J, Lusa AJ, et al. Paraoxonase and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*. 1998;9(4):319–24.
- Kranzhöfer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, Hagl S, Libby P, Kübler W. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(7):1623–9.
- Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. 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(4):972–8.
- Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation*. 2001;103(4):491–5.
- 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(12):836–43.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286(3):327–34.
- Norata GD, Marchesi P, Pulakazhi Venu VK, Pasqualini F, Anselmo A, Moalli F, et al. Deficiency of the long pentraxin PTX3 promotes vascular inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2009;120(8):699–708.
- Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol*. 1996;144(6):537–47.
- 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(20):1557–65.
- Kaptoke S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1310–20.
- Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118(22):2243–51, 4p following 51.
- Tzoulaki I, Siontis KC, Evangelou E, Ioannidis JP. Bias in associations of emerging biomarkers with cardiovascular disease. *JAMA Intern Med*. 2013;173(8):664–71.
- Force USPST. Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009;151(7):474–82.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–81.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195–207.

25. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(7):508–19.
26. Aksu K, Donmez A, Keser G. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management. *Curr Pharm Des.* 2012;18(11):1478–93.
27. Jezovnik MK, Poredos P. Idiopathic venous thrombosis is related to systemic inflammatory response and to increased levels of circulating markers of endothelial dysfunction. *Int Angiol.* 2010;29(3):226–31.
28. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation.* 1998;98(8):731–3.
29. Wong NA, Laitt RD, Goddard PR, Virjee J. Serum C reactive protein does not reliably exclude lower limb deep venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 1996;76(5):816–7.
30. van Aken BE, Reitsma PH, Rosendaal FR. Interleukin 8 and venous thrombosis: evidence for a role of inflammation in thrombosis. *Br J Haematol.* 2002;116(1):173–7.
31. Reitsma PH, Rosendaal FR. Activation of innate immunity in patients with venous thrombosis: the Leiden Thrombophilia Study. *J Thromb Haemost.* 2004;2(4):619–22.
32. Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost.* 2005;94(2):362–5.
33. Mousavi S, Moradi M, Khorshidahmad T, Motamedi M. Anti-Inflammatory Effects of Heparin and Its Derivatives: A Systematic Review. *Adv Pharmacol Sci.* 2015;2015:507151.
34. Quist-Paulsen P, Naess IA, Cannegieter SC, Romundstad PR, Christiansen SC, Rosendaal FR, et al. Arterial cardiovascular risk factors and venous thrombosis: results from a population-based, prospective study (the HUNT 2). *Haematologica.* 2010;95(1):119–25.
35. Roumen-Klappe EM, Janssen MC, Van Rossum J, Holewijn S, Van Bokhoven MM, Kaasjager K, et al. Inflammation in deep vein thrombosis and the development of post-thrombotic syndrome: a prospective study. *J Thromb Haemost.* 2009;7(4):582–7.
36. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AW, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2003;348(15):1435–41.
37. Jerjes-Sanchez C. Venous and arterial thrombosis: a continuous spectrum of the same disease? *Eur Heart J.* 2005;26(1):3–4.
38. Poredos P, Jezovnik MK. The role of inflammation in venous thromboembolism and the link between arterial and venous thrombosis. *Int Angiol.* 2007;26(4):306–11.
39. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2008;117(1):93–102.
40. Mavri A. Povezava med metabolnim sindromom, inhibitorjem aktivatorja plazminogena (PAI-1) in aterosklerozo. *Zdravniški vestnik.* 2005;74(6):375–9.
41. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet.* 2009;373(9670):1175–82.
42. Milan M, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Vedovetto V, Filippi L, et al. Aspirin and recurrent venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis: retrospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2012;10(10):2205–6.
43. Poredos P, Jezovnik MK. Dyslipidemia, statins, and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(8):897–902.
44. Rodriguez AL, Wojcik BM, Wroblewski SK, Myers DD, Wakefield TW, Diaz JA. Statins, inflammation and deep vein thrombosis: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;33(4):371–82.
45. Agarwal V, Phung OJ, Tongbram V, Bhardwaj A, Coleman CI. Statin use and the prevention of venous thromboembolism: a meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2010;64(10):1375–83.
46. Simes J, Becattini C, Agnelli G, Eikelboom JW, Kirby AC, Mister R, et al. Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the INSPIRE collaboration. *Circulation.* 2014;130(13):1062–71.