

## ВЪЗПАЛЕНИЕТО КАТО РИСКОВ ФАКТОР ПРИ ПАЦИЕНТИ С ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО

Димитър Христов

*Първа катедра по вътрешни болести,  
Факултет по медицина,  
Медицински университет – Варна*

*Втора кардиологична клиника - инвазивна  
кардиология, УМБАЛ „Света Марина“ – Варна,  
Медицински университет – Варна*

### РЕЗЮМЕ

Съдовото възпаление има важна патофизиологична роля в еволюцията на атеросклерозата и нейните усложнения. Измерването на съдовото възпаление, използвайки валидирани биомаркери, дава възможност за оценка на остатъчния сърдечносъдов риск при пациенти с исхемична болест на сърцето. Един от най-изследваните възпалителни биомаркери при тази група пациенти е високочувствителният С-реактивен протеин. Цел на настоящата статия е да представи кратък обзор върху натрупаните доказателства за предиктивната стойност на високочувствителния С-реактивен протеин като маркер за оценка на базалните нива на съдово възпаление при пациенти с исхемична болест на сърцето.

**Ключови думи:** *исхемична болест на сърцето, съдово възпаление, атеросклероза, високочувствителен С-реактивен протеин*

### УВОД

Исхемичната болест на сърцето (ИБС) е водеща причина за смърт и инвалидизация в света. Според данни на американското кардиологично дружество само в Америка на всеки 40 секунди човек получава миокарден инфаркт, а голяма част от тях ще получат и последващ остър коронарен синдром (1). Традиционните рискови фактори са известни благодарение на стартиралото през 1948 г. Фрамингамско проучване (пол, възраст, общ холестерол, HDL-холестерол, систолно артериално налягане, тютюнопушене). Поглеждайки отвъд тях, все повече се отдава значение на съдовото възпаление като фактор, благоприятстващ патогенетичния процес на исхемичната болест на сърцето и атерогенезата.

## INFLAMMATION AS A RISK FACTOR IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Dimitar Hristov

*First Department of Internal Diseases,  
Faculty of Medicine, Medical University of Varna*

*Second Cardiology Clinic–Interventional Cardiology,  
St. Marina University Hospital,  
Medical University of Varna*

### ABSTRACT

Vascular inflammation plays an important pathophysiological role in the evolution of atherosclerosis and its complications. Measurement of vascular inflammation using validated biomarkers enables assessment of residual cardiovascular risk in patients with coronary artery disease. One of the most studied inflammatory biomarkers in this group of patients is the high-sensitivity c-reactive protein. The aim of this article is to provide a concise overview on the existing evidence concerning the predictive value of high-sensitivity c-reactive protein as a marker for assessing basal levels of vascular inflammation in patients with ischemic heart disease.

**Keywords:** *ischemic heart disease, acute coronary syndrome, vascular inflammation, atherosclerosis, high-sensitivity c-reactive protein*

### INTRODUCTION

Ischemic heart disease (IHD) is a leading cause of death and disability worldwide. According to the American Heart Association (AHA), in America alone, a person has a myocardial infarction every 40 seconds, and a large proportion of these will also have a subsequent acute coronary syndrome (1). Traditional risk factors are known thanks to the Framingham Study, which was launched in 1948 (gender, age, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, systolic blood pressure, and cigarette use). Looking beyond them, increasing importance is being attributed to vascular inflammation as a factor favoring the pathogenetic process of IHD and atherogenesis.

### ROLE OF INFLAMMATION IN THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

Atherosclerosis begins its development in the second decade of a person's life. It is one of the few diseases with such a long latent period from its onset to the manifestation of clinical symptoms. The onset of the athero-

## РОЛЯ НА ВЪЗПАЛЕНИЕТО В ПАТОГЕНЕЗАТА НА АТЕРОСКЛЕРОЗАТА

Атеросклерозата започва своето развитие още във втората декада от живота на човек. Тя е едно от малкото заболявания с толкова дълъг латентен период от своето начало до изява на клинична симптоматика. Началото на атеросклеротичния процес е все още неизяснен напълно. Смята се, че при придържането към диета, богата на холестерол и наситени мастни киселини, малки липопротеинови частици се натрупват в tunica intima на артериите (3). Този процес се осъществява чрез трансцитоза на LDL през ендотелните клетки и се подпомага от scavenger рецептор B1 (SR-B1) и activin A receptor-like type 1 (ALK1) на тяхната повърхност. В tunica intima те правят агрегати с протеоглици, благодарение на което се задържат и поради липсата на протективни антиоксиданти са податливи на химически промени (окисление, гликиране, ацетиране). На следващ етап важна роля имат моноцитите, които в нормални условия не се прикрепят към ендотелните клетки, но факторите, благоприятстващи това, са хиперхолестеролемията, проинфламаторните стимули (интерлекин 1, тумор некротизиращ фактор, ендотоксини), както и нарушения в ламинарността на кръвотока в артериите. Последното води до увеличаване на продукцията на Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB) от ендотелните клетки, увеличена експресия на левкоцит прикрепващи молекули като vascular cell adhesion molecule - 1 (VCAM-1) и intercellular adhesion molecule - 1 (ICAM-1), хемокини като monocyte chemoattractant protein - 1 (MCP-1), и интерлекин-8. Моноцитите мигрират към tunica intima чрез парацелуларни и трансцелуларни пътища. Превръщат се в макрофаги и се диференцират на два фенотипа M1 (проинфламаторен) и M2 (антиинфламаторен) с възможност за преход от един фенотип в друг. В tunica intima M1 макрофагите освобождават възпалителни цитокини, хемокини и свободни кислородни радикали, което потенцира прикрепването към ендотелните клетки на още моноцити. Макрофагите чрез своите рецептори (CD36, SRA-1, and LOX-1) поемат окислените LDL частици и се превръщат в пенисти клетки. Те могат да се репликират под влиянието на фактори като интерлекин 3, гранулоцит макрофаг колонии-стимулиращ фактор (GM-CSF) и макрофаг колонии-стимулиращ фактор (M-CSF) (2). С това се оформя т.нар. fatty streak. За този етап не са характерни усложнения като калциноза и тромбоза.

sclerotic process is still not fully understood. It is believed that by adherence to a diet rich in cholesterol and saturated fatty acids, small lipoprotein particles accumulate in the tunica intima of the arteries (3). This process is mediated by transcytosis of low-density lipoprotein (LDL) through endothelial cells and is assisted by scavenger receptor B1 (SR-B1) and activin A receptor-like type 1 (ALK1) on their surface. In the tunica intima they make aggregates with proteoglycans, thanks to which they persist and, due to the lack of protective antioxidants, are susceptible to chemical changes (oxidation, glycation, acetylation). Next, an important role is played by monocytes, which under normal conditions do not attach to endothelial cells. However, factors favoring this are hypercholesterolemia, proinflammatory stimuli (interleukin 1, tumor necrosis factor, endotoxins), and disturbances in the laminarity of blood flow in arteries. The latter leads to increased production of nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB) by endothelial cells, increased expression of leukocyte attachment molecules such as vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), chemokines such as monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and interleukin 8. Monocytes migrate to the tunica intima via paracellular and transcellular routes. They convert into macrophages and differentiate into two phenotypes M1 (pro-inflammatory) and M2 (anti-inflammatory) with the possibility of transition from one phenotype to another. In the tunica intima, M1 macrophages release inflammatory cytokines, chemokines and oxygen free radicals, which potentiates the attachment of more monocytes to endothelial cells. Macrophages, via their receptors (CD36, SRA-1, and LOX-1), take up oxidized LDL particles and convert into foam cells. They can replicate under the influence of factors such as interleukin 3, granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) (2). With this, the so-called *fatty streak* is formed. Complications such as calcinosis and thrombosis are unusual for this stage. It has been suggested that regression of the process is possible. Smooth muscle cells play an important role in the subsequent evolution of the atherosclerotic plaque. The differentiated smooth muscle cells in the tunica media contract and thus regulate blood vessel diameter and blood flow (3). Some of them are thought to be present in the arterial intima from early stages of life, while others migrate from the tunica media to the tunica intima, where they proliferate due to growth factors such as epidermal growth factor, fibroblast growth factor, insulin-like growth factor, and others. The atherosclerotic plaque also consists of extracellular matrix that is secreted by smooth muscle cells, thus creating

Предполага се, че е възможно да се наблюдава регресия на процеса. За последващата еволюция на атеросклеротичната плака важна роля имат гладкомускулните клетки. Диференцираните гладкомускулни клетки в tunica media имат функция да се съкращават и по този начин регулират диаметъра на кръвоносния съд и кръвотока (3). Смята се, че някои от тях се намират в артериалната интима още от ранни етапи на живота, а други мигрират от tunica media към tunica intima, където пролиферират благодарение на растежни фактори като епидермален растежен фактор, фибробластен растежен фактор, инсулиноподобен растежен фактор и други. Атеросклеротичната плака се състои и от екстрацелуларен матрикс, който се секретира от гладкомускулните клетки, така се създава фиброзната шапка. Екстрацелуларният матрикс се представя от колаген тип I и III, протеоглигани

the fibrous cap. The extracellular matrix is represented by type I and III collagen, proteoglycans, and elastic fibers. The necrotic core of the atherosclerotic plaque is formed by the breakdown of macrophages and impaired efferocytosis (the process of removing cells that have undergone apoptosis). This, in turn, leads to increased breakdown of adjacent smooth muscle cells, growth of the necrotic core, thinning of the fibrous cap, and increased vulnerability of the plaque (2). The atherosclerotic plaque is richly vascularized, developing its own microcirculation that supports its growth and can serve as an entry and exit for leukocytes. This neovascularization is susceptible to rupture and subsequent stimulation of smooth muscle and extracellular proliferation. In contrast to the traditional notion of a progressive course of atherosclerosis over time, atherosclerotic plaque is now thought to grow in spurts, with periods of faster growth and such of a slower process (Fig. 1) (3).

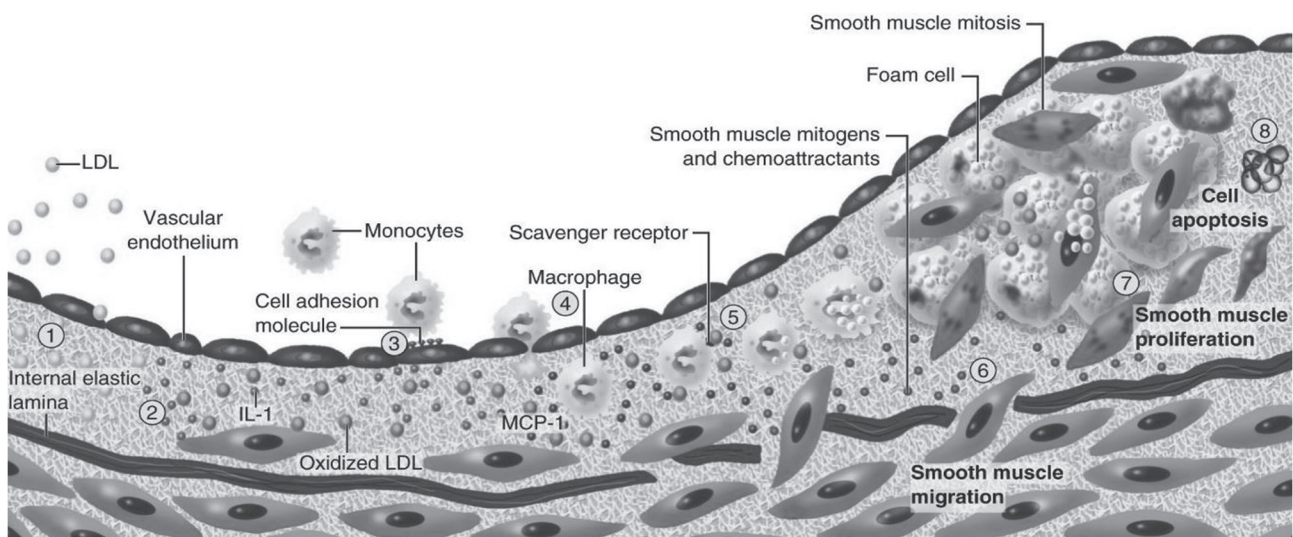


Fig. 1. Schematic representation of the atherosclerotic process.

1. Accumulation of lipoprotein particles in the tunica intima, where they are oxidized, glycosylated and acetylated.
  2. Oxidative stress initiates local inflammatory reaction and increased cytokine release.
  3. Cytokines lead to increased expression of adhesion molecules on the surface of endothelial cells where monocytes attach.
  4. In the tunica intima they are converted to macrophages.
  5. Through scavenger receptors on their surface they take up oxidized LDL particles and transform into foam cells.
  6. Smooth muscle cells migrate from tunica media to tunica intima.
  7. Smooth-muscle cells replicate, accumulate extracellular matrix, leading to growth of atherosclerotic plaque.
  8. Programmed cell death or apoptosis, thereby forming the necrotic core.
- (Libby, Peter, et al. "Braunwald's Heart Disease, 2 Vol Set." A Textbook of Cardiovascular Medicine, 2021)

и еластични фибри. Некротичното ядро на атеросклеротичната плака се оформя от разпадането на макрофагите и нарушената ефероцитоза (процеса на отстраняване на преминалите апоптоза клетки). Това от своя страна води до увеличаване разпадането на съседните гладкомускулни клетки, нарастване на некротичното ядро, изтъняване на фиброзната шапка и повишаване на вулнерабил-

### HIGH-SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN (HSCR) AND ITS PLACE AS A BIOMARKER IN PATIENTS WITH IHD

C-reactive protein (CRP) is a protein of the pentraxin family. It is synthesized and secreted by the liver. It was discovered in 1930 in the blood of patients with acute pneumococcal pneumonia. It increases early in infec-

ността на плаката (2). Атеросклеротичната плака е богато васкуляризирана, развивайки собствена микроциркулация, която подпомага нарастването ѝ и може да служи като вход и изход за левкоцити. Тази неоваскуляризация е податлива на руптура и последваща стимулация на гладкомускулната и екстрацелуларна пролиферация. За разлика от традиционното схващане за прогресиращ ход на атеросклерозата с времето в момента се смята, че атеросклеротичната плака нараства на тласъци, с периоди на по-бързо нарастване и такива на забавяне на процеса (3) (фиг. 1).

### **ВИСОКОЧУВСТВИТЕЛЕН С-РЕАКТИВЕН ПРОТЕИН (HSCRП) И МЯСТОТО МУ КАТО БИОМАРКЕР ПРИ ПАЦИЕНТИ С ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО (ИБС)**

С-реактивният протеин (CRP) е протеин от фамилията на пентраксините. Синтезира се и се отделя от черния дроб. Открит е през 1930 г. в кръвта на пациенти с остра пневмококова пневмония. Увеличава се в началото на инфекцията и неговите стойности спадат с излекуването на пациента. До средата на миналия век маркерът се е използвал основно за проследяване на пациенти с остра ревматична треска. От 1995 г. насам са публикувани множество проучвания, показващи връзката между hsCRP и остатъчния сърдечносъдов риск при пациенти след остър коронарен синдром и аортокоронарен байпас. Днес създаването на тестове за изследване на hsCRP дава възможност за засичане дори на базални концентрации от протеина при пациенти, които са без клинични и лабораторни данни за инфекция. HsCRP е най-добре проученият и валидиран биомаркер при пациенти с исхемична болест на сърцето (4), той е част от Reynolds risk score, който оценява 10-годишния риск при здрави мъже и жени без диабет от възникване на инфаркт, инсулт или друго сърдечно заболяване (9,10). Въпреки това все още не се изследва рутинно във всекидневната клинична практика.

Kalkman et al. проследяват 7026 пациенти след перкутанна коронарна интервенция (PCI) между 2009 и 2016 г. Те изследват hsCRP двукратно, при постъпването и след поне 4 седмици. Установяват, че 38% от пациентите имат персистиращо висок инфламаторен риск, което се дефинира като  $hsCRP \geq 2$  mg/l. Това се свързва с по-висока едногодишна смъртност: 2.6%, сравнено с всички останали групи в проучването, където стойностите на hsCRP са били по-ниски (5).

tion and its values decrease as the patient heals. Until the middle of the last century, the marker was mainly used to monitor patients with acute rheumatic fever. Since 1995, numerous studies have been published showing the relationship between hsCRP and residual cardiovascular risk in patients after acute coronary syndrome and aorto-coronary bypass grafting. Nowadays, the development of hsCRP assays makes it possible to detect even basal concentrations of the protein in patients without clinical and laboratory signs of infection. High-sensitivity c-reactive protein is the most well-studied and validated biomarker in patients with coronary artery disease (4), it is part of the Reynolds risk score, which estimates the 10-year risk of developing a heart attack, stroke, or other cardiac disease in healthy men and women without diabetes (9,10). However, it is not yet routinely studied in everyday clinical practice.

Kalkman et al. followed 7026 patients after percutaneous coronary intervention (PCI) between 2009 and 2016. They tested hsCRP twice, at admission and after at least 4 weeks. They found that 38% of patients had a persistently high inflammatory risk, which was defined as  $hsCRP \geq 2$  mg/L. This was associated with a higher 1-year mortality rate: 2.6%, compared with all other groups in the study where hsCRP values were lower (5). Sabatine et al. examined hsCRP levels in 8290 patients with coronary artery disease, who included patients after a myocardial infarction or performed coronary revascularization at least 3 months prior to study enrollment, or angiographic evidence of stenosis of 50% or more in at least one native coronary artery. Patients were followed for 4.8 years, the primary end point was death from cardiovascular cause, myocardial infarction or stroke. Levels of hsCRP were examined at study enrollment, for reference range were used the data from AHA with reference values for low <1, average 1–3, and high >3 mg/L risk (8). Results showed that higher baseline values of hsCRP were associated with a higher likelihood of reaching the primary end point; in patients with  $hsCRP < 1$  mg/L: 7.4%, 1–3 mg/L: 11.3%, >3 mg/L: 12.8%. After assigning patients to the risk factors already known from the Framingham study, hsCRP remained a predictor of death from cardiovascular disease, myocardial infarction, or stroke (6).

Another study by Arima et al., involving 2589 Japanese men and women followed up for 14 years from 1988 to 2002, aimed to establish the association between hsCRP and the risk of IHD in the general population in Japan. The primary end point was defined as a first myocardial infarction, silent myocardial infarction, sudden cardiac death within 1 hour of onset, or IHD requiring aorto-coronary bypass or PCI. Mean hsCRP levels in the study group were 0.43 mg/L. A linear relationship was record-

Sabatine et al. изследват нивата на hsCRP при 8290 пациенти с исхемична болест на сърцето, което включва пациенти прекарвали миокарден инфаркт или осъществена коронарна реваскуларизация поне 3 месеца преди включване в проучването, или ангиографски данни за стеноза от 50% и повече на поне една нативна коронарна артерия. Пациентите са проследени за 4,8 години, първичната крайна точка е смърт от сърдечносъдова причина, миокарден инфаркт или инсулт. Нивата на hsCRP са изследвани при включване на пациентите в проучването, а за анализа на данни се използват референтните стойности на Американското дружество по кардиология (АНА) съответно за нисък <1, умерен 1–3 и висок >3 mg/l риск (8). Резултатите показват, че по-високите стойности на изходно измерено hsCRP са свързани с по-висока вероятност от достигане да първичната крайна точка. При пациенти с hsCRP <1 mg/l: 7.4%, от 1–3 mg/l: 11.3%, >3 mg/l: 12.8%. След отнасяне на пациентите към известните вече от Фрамингамското проучване рискови фактори hsCRP остава предиктор на смърт от сърдечносъдова причина, миокарден инфаркт или инсулт (6).

В друго проучване от Arima et al., включващо 2589 японци - мъже и жени, проследени в рамките на 14 години от 1988 до 2002 г., цели да установи връзката между hsCRP и риска от исхемична болест на сърцето в общата популация в Япония. Първична крайна точка е дефинирана като първи миокарден инфаркт, тих миокарден инфаркт, внезапна сърдечна смърт в рамките на 1 час от началото на заболяването или ИБС, нуждаеща се от аортокоронарен байпас или перкутанна коронарна интервенция (PCI). Средните стойности на hsCRP в проучвана група са 0.43 mg/l. Регистрира се линейна зависимост между hsCRP и хипертоничната болест, хиперхолестеролемията, метаболитния синдром и тютюнопушенето. Установява се, че високите стойности на hsCRP са свързани с бъдещи съдови събития и исхемична болест на сърцето. Измерваните стойности на биомаркера са значително по-ниски от тези регистрирани в европейските и северноамериканските проучвания (1.5–2.0 mg/l). Причината за тази етническа разлика най-вероятно се свързва с различния начин на живот и по-ниските стойности на Body Mass Index (BMI). Предложените референтни стойности за hsCRP от АНА не могат да се използват сред японското население, където стойности на hsCRP >1mg/l се свързват с висок риск от исхемична болест на сърцето (7).

ed between hsCRP and hypertension, hypercholesterolemia, metabolic syndrome, and smoking. High levels of hsCRP were found to be associated with future vascular events and IHD. The biomarker values measured were significantly lower than those recorded in European and North American studies (1.5–2.0 mg/L). The reason for this ethnic difference is most likely related to different lifestyle and lower body mass index (BMI) values. The proposed reference range for hsCRP by AHA cannot be used in the Japanese population where hsCRP values > 1 mg/L is associated with high IHD risk (7).

## CONCLUSION

Inflammation plays a key role in the pathogenesis of the atherosclerotic process and its complications. High-sensitivity c-reactive protein is the most studied and validated biomarker for estimation of the residual cardiovascular risk, yet in routine clinical practice it often goes unreported and is not a target of our treatment. It would enable us to differentiate the patients at highest risk, those who need more intensive therapy in order to reduce the cardiovascular risk.

### *Address for correspondence:*

Dimitar Hristov  
Second Cardiology Clinic–Interventional Cardiology  
St. Marina University Hospital  
1 Hristo Smirnenski Blvd  
9002 Varna  
e-mail: d.hristovmd@gmail.com

## REFERENCES

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Feb 22;145(8):e153-e639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052.
2. Jebari-Benslaïman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandembroeck K, Benito-Vicente A, Martín C. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 20;23(6):3346. doi: 10.3390/ijms23063346. PMID: 35328769; PMCID: PMC8954705.
3. Libby, Peter, et al. "Braunwald's Heart Disease, 2 Vol Set." A Textbook of Cardiovascular Medicine, 2021
4. Paul M Ridker and others, Has the time finally come to measure hsCRP universally in primary and secondary cardiovascular prevention?, *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 46, 07 December 2018, Pages 4109–4111, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy723>
5. Kalkman DN, Aquino M, Claessen BE, Baber U, Guedeney P, Sorrentino S, Vogel B, de Winter RJ, Sweeny J, Kovacic JC, Shah S, Vijay P, Barman N,

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Възпалението играе ключова роля в патогенезата на атеросклеротичния процес и нейните усложнения. HsCRP е най-добре проученият и валидиран биомаркер за оценка на остатъчния сърдечносъдов риск, въпреки това в рутинната клинична практика често остава неизследван и не е цел на нашето лечение. Той би ни дал възможност за отдиференциране на най-високорисковите пациенти, тези, които имат нужда от интензифициране на терапията с оглед понижаване на сърдечносъдовия риск.

### Адрес за кореспонденция:

Димитър Христов  
Втора кардиологична клиника - инвазивна кардиология  
УМБАЛ „Света Марина“ – Варна  
бул. „Христо Смирненски“ 1  
Варна, 9010  
e-mail: d.hristovmd@gmail.com

- Kini A, Sharma S, Dangas GD, Mehran R. Residual inflammatory risk and the impact on clinical outcomes in patients after percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*. 2018 Dec 7;39(46):4101-4108. doi: 10.1093/eurheartj/ehy633. PMID: 30358832.
6. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, Rice MM, Warnica JW, Domanski MJ, Hsia J, Gersh BJ, Rifai N, Ridker PM, Pfeffer MA, Braunwald E; PEACE Investigators. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 2007 Mar 27;115(12):1528-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.649939. Epub 2007 Mar 19. PMID: 17372173.
  7. Arima H, Kubo M, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Hata J, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease in a general population of Japanese: the Hisayama study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Jul;28(7):1385-91. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.157164. Epub 2008 Apr 10. PMID: 18403728.
  8. Myers, Gary L., et al. “CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease.” *Circulation*, vol. 110, no. 25, Dec. 2004, <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000148980.87579.5e>.
  9. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118:2243–2251
  10. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297:611–619.