

Hladiny sCD163 u pacientů s akutním infarktem myokardu typu STEMI

Radek Pudil¹, Lucie Horáková¹, Ctirad Andrys², Josef Štásek¹

¹I. interní kardiologická klinika, LF UK a FN Hradec Králové

²Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové

Ischemicko-reperfuční procesy provázející akutní koronární syndromy jsou provázeny významnou aktivací imunitního systému. Molekula CD163 patří mezi významné molekuly scavengerového systému, které se podílejí na eliminaci hemoglobin-haptoglobulinového komplexu a mají tak potenciál snížit produkci reaktivních kyslíkových radikálů. Cílem studie bylo sledovat změny hladin sCD163 v průběhu 96 hodin akutního koronárního syndromu léčeného direktívní perkutánní intervencí. V souboru 29 pacientů (25 mužů, 4 žen) průměrného věku 64,55 let \pm 7,55 let byly stanoveny hladiny sCD163 v době přijetí, následně za 24 a 96 hodin. Studie prokázala významné zvýšení hladiny sCD163 již v čase přijetí a v dalších měřeních se dále zvyšovala [čas 0 hod: 1770,5 (1451; 2096,25) vs. 1178 (1078; 1265) μ g/l, $p < 0,001$, 24 hod.: 2063 (1589; 2453) vs. 1178 (1078; 1265) μ g/l, $p < 0,001$, 96 hod: 2116 (1924; 2458) vs. 1178 (1078; 1265) μ g/l, $p < 0,001$]. Analýza vztahu k funkci levé komory (ejekční frakci) prokázala statisticky významnou asociaci ve všech sledovaných obdobích. Studie ukázala na potenciální význam sCD163 pro stratifikaci rizika těchto nemocných.

Klíčová slova: akutní infarkt myokardu s elevacemi ST, humorální imunita, reperfuze, solubilní CD 163.

Plasma sCD163 levels in patients with ST-elevation myocardial infarction

Background: The ischemia/reperfusion process in the course of acute coronary syndrome with ST-segment elevation is associated with significant increase of immune system activation. CD163 molecule belongs to important parts of the scavenger system, which helps to eliminate hemoglobin-haptoglobin complex and has the potential to suppress reactive oxygen radicals production.

Aim: The aim of our study was to assess sCD163 level in the course of STEMI.

Patients and method: Plasma sCD163 level was assessed in a group of 29 patients (25 males, 4 females) of average age 64.5 let \pm 7.5 yrs. at the time of admission, at 24 hours and at 96 hours.

Results: The plasma sCD163 level was increasing during the time of observation [0h: 1770.5 (1451; 2096.25) μ g/L vs. 1178 (1078; 1265) μ g/L, $p < 0.001$, 24h: 2063 (1589; 2453) vs. 1178 (1078; 1265) μ g/L, $p < 0.001$, 96h: 2116 (1924; 2458) vs. 1178 (1078; 1265) μ g/L, $p < 0.001$]. Plasma sCD163 level was associated with left ventricle ejection fraction.

Conclusion: The study showed a potential significance of sCD163 assessment as a prognostic marker.

Key words: ST-elevation myocardial infarction, humoral immunity, reperfusion, soluble CD163.

Úvod

Akutní koronární syndromy patří k nejvýznamnějším příčinám morbidit a mortality u pacientů ve vyspělém světě. Současná terapie je založena na co nejrychlejší zprůchodnění uzavřené tepny, avšak současně se hledají další cesty, jak ovlivnit rozsah výsledné

nekrózy myokardu. V patogenezi ischemicko-reperfučních procesů, ke kterým dochází po obnovení přítoku krve do infarktového ložiska, má jednu z hlavních rolí aktivace imunitního systému. Doposud byla popsána řada působků (interleukinů, adhezních molekul apod.), které mohou mít potenciální význam v patogene-

zi tohoto procesu. Znalost těchto procesů by mohla přispět ke zpřesnění stratifikace rizika, jejich případné ovlivnění (modulace) by mohlo vést ke změnám výsledného rozsahu infarktu myokardu.

Jedním z takových markerů je molekula CD163 (CD163). CD163 je glykoprotein (130 kDa),

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D., pudilradek@yahoo.com

1. interní kardiologická klinika LF UK a FN, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2017; 16(4): 142–145

Článek přijat redakcí: 12. 11. 2017

Článek přijat k publikaci: 20. 11. 2017

Tab. 1. Základní demografická data souboru pacientů

Parametr		Celý soubor (n = 29)	Muži (n = 25)	Ženy (n = 4)	p
Věk (roky) $\times \pm$ SD		65,58 \pm 7,55	64,6 \pm 6,37	71,75 \pm 10,75	ns
Anamnestická data	kouření n (%)	23 (79,3)	21 (84)	2 (50)	0,03
	nadváha/obezita n (%)	8 (27,5)	7 (28)	1 (25)	ns
	rodinná zátěž n (%)	15 (51,7)	14 (56)	1 (25)	ns
	arteriální hypertenze n (%)	13 (44,8)	10 (40)	3 (75)	ns
	diabetes mellitus n (%)	7 (24,1)	6 (24)	1 (25)	ns
	hyperlipoproteinemie n (%)	20 (68,8)	16 (64)	4 (100)	ns
	anamnéza IM n (%)	3 (10,3)	3 (12)	0	ns
	CMP/TIA n (%)	0	0	0	
Předchozí medikace	ACEi n (%)	7 (24,1)	6 (24)	1 (25)	ns
	BB n (%)	4 (13,8)	4 (16)	0	ns
	ASA n (%)	2 (6,8)	2 (8)	0	ns
	Ca blokátor n (%)	4 (13,8)	4 (16)	0	ns
	statin/fibrát n (%)	3 (10,4)	3 (12)	0	ns
Lipidy v periferní krvi v době přijetí	celkový cholesterol (mmol/l) $\times \pm$ SD	4,88 \pm 1,45	4,78 \pm 1,5	5,57 \pm 0,79	ns
	HDL cholesterol (mmol/l) $\times \pm$ SD	1 \pm 0,43	1,1 \pm 0,43	0,97 \pm 0,47	ns
	LDL cholesterol (mmol/l) $\times \pm$ SD	3,36 \pm 1,05	3,39 \pm 1,1	3,1925 \pm 1,1	ns
	TAG (mmol/l) $\times \pm$ SD	1,63 \pm 0,99	1,67 \pm 1,0	1,3925 \pm 0,68	ns
Hodnota kreatininu (μ mol/l) $\times \pm$ SD		82,41 \pm 18,1	85,1 \pm 17,1	65,75 \pm 10,31	0,05

který je tvořen transmembránovou částí, krátkým cytoplazmatickým řetězcem a především velkou extracelulární částí složenou z 9 SRCR domén. CD163 je téměř výlučně exprimován na buňkách monocyto-makrofágové soustavy. Za normálních okolností exprimuje CD163 od 5 do 30 % monocytů, které se vyskytují ve slezině, játrech, mozku, mízních uzlinách, plicích, placentě, v peritoneu a v cirkulující krvi (1, 2). K podstatnému zvýšení dochází v průběhu zánětu, kde se předpokládá jejich významně pozitivní vliv na resorpci zánětu. Expresí CD163 je regulována glukokortikoidy a protizánětlivými cytokiny (IL-10

a IL-6), naopak prozánětlivé mediátory (lipopolysacharid, tumor necrosis factor- α) ji potlačují.

Předpokládá se, že hlavní funkcí CD163 je podíl na eliminaci plazmatického hemoglobinu cestou endocytózy po jeho vazbě na haptoglobin a tím potlačení intenzity oxidativního stresu navozeného působením volného hemoglobinu. Mezi další funkce patří podíl CD163 na rozpoznání a eliminaci některých bakterií. Solubilní CD163 vzniká uvolněním z buněk monocytomakrofágové soustavy do cirkulace pravděpodobně působením toll-like receptorů (3–5). Biologické vlastnosti sCD163 nejsou zcela jasné, avšak je

prokázáno, že se sCD163 podílí na také na odstranění komplexu hemoglobin-haptoglobin a tím na potlačení oxidativního stresu, velmi pravděpodobně jeho koncentrace v periferní krvi odráží jeho expresi na buněčných membránách.

Podíl CD163 na potlačení oxidativního stresu a ovlivnění průběhu zánětu vedl ke zvýšení zájmu o tento parametr i v kardiologii. Bylo prokázáno, že vysoké koncentrace makrofágů exprimujících CD163 se vyskytují v aterosklerotických placích koronárních tepen i aorty, především pak v případech krvácení

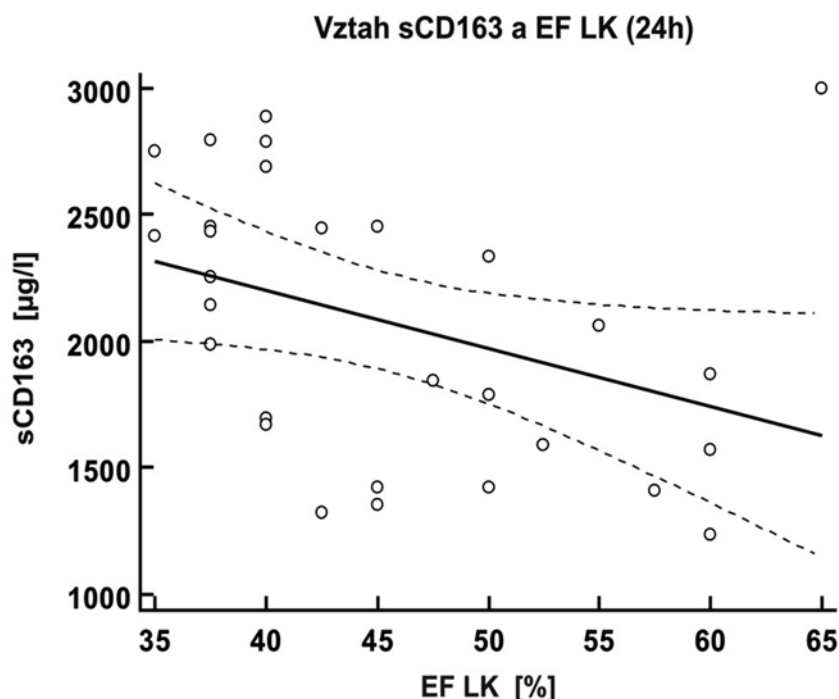
Tab. 2. Základní klinická data souboru pacientů

Parametr		Celý soubor (n = 29)	Přední AIM (n = 15)	Spodní AIM (n = 12)	Ostatní AIM (n = 2)
Třída podle Killipa při přijetí	I n (%)	25 (86)	14 (93,3)	12 (100)	1 (50)
	II n (%)	1 (3,5)	1 (6,6)	0	0
	III n (%)	0	0	0	0
	IV n (%)	3 (10,3)	0	0	1 (50)
KCPR při přijetí n (%)		3 (10,3)	2 (13,3)	0	1 (50)
EF LK (%) $\times \pm$ SD		45,60 \pm 8,6	40,34 \pm 4,2	51,4 \pm 8,3	55,0 \pm 5,1
Šíře QRS (ms) $\times \pm$ SD		91 \pm 18	91,1 \pm 21,2	83,8 \pm 13,2	90 \pm 10
Tromboaspirace n (%)		6 (21)	2 (13,3)	4 (33,4)	0
Restenóza n (%)		1 (3,5)	1 (6,6)	0	0
TIMI flow (po intervenci)	0 n (%)	0	0	0	0
	1 n (%)	0	0	0	0
	2 n (%)	8 (27,6)	4 (26,6)	4 (33,4)	0
	3 n (%)	21 (72,4)	11 (73,3)	8 (66,4)	2 (100)
Exitus n (%)		0	0	0	0
Kontrola 6 měsíců	NYHA I n (%)	26 (89,6)	13 (86,6)	11 (91,6)	1 (50)
	NYHA II n (%)	2 (6,8)	1 (6,6)	1 (8,3)	1 (50)
	NYHA III n (%)	1 (3,5)	1 (6,6)	0	0
	NYHA IV n (%)	0	0	0	0
Kontrola 12 měsíců	NYHA I n (%)	26 (89,6)	13 (86,6)	11 (91,6)	1 (50)
	NYHA II n (%)	2 (6,8)	1 (6,6)	1 (8,3)	1 (50)
	NYHA III n (%)	1 (3,5)	1 (6,6)	0	0
	NYHA IV n (%)	0	0	0	0

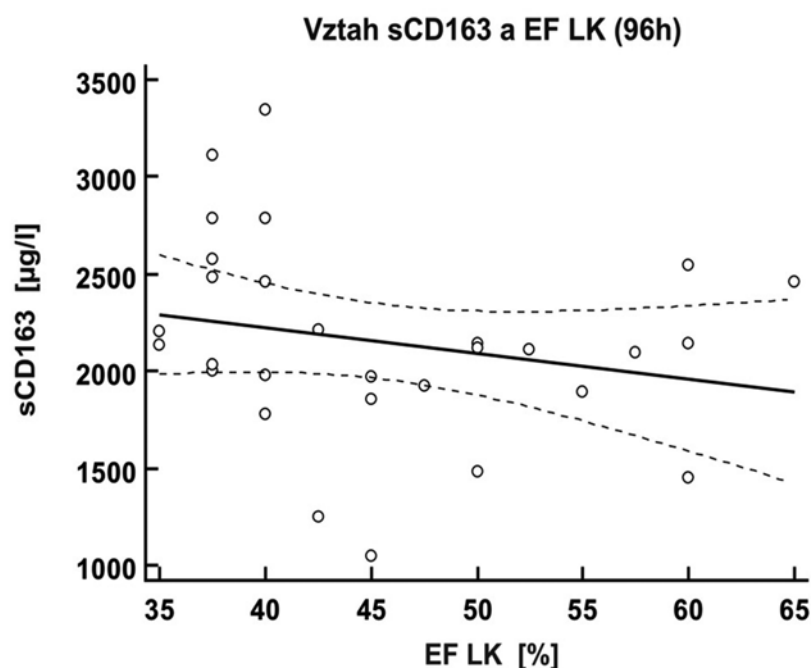
Tab. 3. Koncentrace sCD163 v průběhu sledování

Parametr	Kontroly	Soubor pacientů					
	Medián (1Q; 3Q)	0 hod Medián (1Q; 3Q)	p	24 hod Medián (1Q; 3Q)	p	96 hod Medián (1Q; 3Q)	p
sCD163 (μg/l)	1 178 (1078; 1265)	1 770,5 (1451; 2096,25)	< 0,001	2 063 (1589; 2453)	< 0,001	2 116 (1924; 2458)	< 0,001

Graf 1. Asociace hodnot sCD163 k systolické funkci LK při odběru za 24 hodin ($p = 0,02$)



Graf 2. Asociace hodnot sCD163 k systolické funkci LK při odběru za 96 hodin ($p = 0,04$)



do plátu (6, 7, 8). Některé práce ukázaly, že ke změnám může docházet také v průběhu akutních koronárních syndromů (9, 10). Navíc CD163 by mohl sloužit také jako potenciálně užitečný biomarker (11).

Cílem naší studie bylo zjistit změny hladin solubilního CD163 v periferní krvi v průběhu prvních 96 hodin v průběhu akutního infarktu myokardu s elevacemi ST segmentů léčeného přímou koronární intervencí s implantací stentu.

Soubor pacientů

Do studie byli zařazeni konsekutivně jsoucí pacienti s akutním koronárním syndromem typu STEMI, kteří splňovali vstupní kritéria studie – revaskularizace perkutánní intervencí s implantací stentu do 6 hodin od vzniku bolesti na hrudi, absence stavů, které by mohly ovlivnit zjištěné výsledky (tj. závažná porucha funkce ledvin, jater, imunodeficientní stavy, systémová onemocnění pojiva, přítomnost nádorového onemocnění, imunosupresivní terapie nebo aktivní zánětlivé onemocnění). Kritéria splňovalo celkem 29 pacientů (86,2 % mužů a 13,8 % žen průměrného věku 64,55 let \pm 7,55 let, ve věkovém rozmezí 54–81 let (základní anamnestická a klinická data ukazují tabulky 1 a 2).

Protokol studie byl schválen Etickou komisí Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice v Hradci Králové, všichni pacienti podepsali informovaný souhlas.

Použití metody

Terapie akutního koronárního syndromu spočívala v revaskularizaci dosažené perkutánní intervencí po předchozím podání 500 mg Aspegicu a 5 tis. jednotek heparinu, následně byl nemocný transportován do katetrizační laboratoře, kde poté byla cestou a. radialis provedena koronarografie a revaskularizace s použitím koronárního stentu. Následně terapie zahrnovala duální antiagregační terapii (kyselina acetylsalicylová a clopidogrel), titrace betablokátoru, inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu a statinu. U pacientů se známkami srdečního selhání byla podávána diuretika, u pacientů v kardiogenním šoku katecholaminy, oběhové podpory atd. Během prvních 24 hodin bylo provedeno echokardiografické vyšetření se stanovením ejekční frakce levé komory srdeční, dále byl proveden rentgenogram hrudníku, kontrolní EKG a biochemická stanovení.

Pro potřeby studie byla odebírána periferní žilní krev ze zavedené kanyly ve v. cubitalis. Odběry byly provedeny podle časového schématu: první odběr v době přijetí (před provedením PCI), druhý odběr 24 hodin od přijetí a třetí odběr 96 hodin od přijetí. Ihned po odběru byly zkušavky se vzorky krve odeslány ke zpracová-

Tab. 5. Hodnoty sCD163 ve vztahu k ejekční frakci LK

Hodnoty sCD163 ve vztahu k ejekční frakci LK							
Čas odběru	EF LK ≤ 40 %			EF LK > 40 %			p
	medián	25. percentil	75. percentil	medián	25. percentil	75. percentil	
0 hod	1996	1756	2145	1456	1280,5	2006,5	0,022
24 hod	2435	2145	2753	1689	1421,5	2131	0,003
96 hod	2458	2036	2783	2032	1761,5	2143,5	0,004

ní do Ústavu klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice v Hradci Králové, kde byla část odebraného materiálu ihned zpracována. Pro stanovení hs TnT troponinu T byla využita metoda elektroimunochemiluminiscence, vyšetření bylo provedeno na analyzátoru COBAS e411 od firmy Roche, Švýcarsko, norma 0–0,014 µg/l. Druhá část vzorku byla centrifugována při 3500 otáčkách/minuta po dobu 10 minut a sérum poté uchovávalo při teplotě –70°C k pozdějším analýzám. Hladiny sCD163 byly stanoveny metodou ELISA s využitím komerčně dostupné diagnostické soupravy (Quantikine, R&D Systems, USA, detekční limit stanovený výrobcem byl 0,613 µg/l). Pro veškeré statistické zpracování získaných dat byl využit počítačový program MedCalc (MedCalc Software, Belgie). Normalita rozložení dat byla testována Kolmogorovovým-Smirnovým testem. Data s normálním rozložením jsou prezentována ve formě průměr ± směrodatná odchylka (SD), data s nenormální distribucí jsou prezentována ve formě mediánu, 25. a 75. percentilu, případně s uvedením minimální a maximální hodnoty. Kategorické proměnné jsou uvedeny ve formě počtů s uvedením procenta. Pro porovnání spojitých proměnných skupiny pacientů a kontrolní skupiny byl použit nepárový studentův t-test, v případě nerovnoměrného rozložení byl použit Mann-Whitney test. Pro porovnání změn hladin spojitých veličin byl použit párový studentův t-test, případně Wilcoxonův test v závislosti na normalitě rozložení. Vztah mezi spojitými veličinami byl hodnocen metodou lineární regrese

analýzy. Za statisticky významné byly považovány hodnoty $p < 0,05$.

Výsledky

Průběh hladin sCD163 v průběhu sledování

Hladina sCD163 byla statisticky významně zvýšená již v čase přijetí a v dalších měřeních se dále zvyšovala [čas 0 hod: 1770,5 (1451; 2096,25) vs. 1178 (1078; 1265) µg/l, $p < 0,001$, 24 hod.: 2063 (1589; 2453) vs. 1178 (1078; 1265) µg/l, $p < 0,001$, 96 hod.: 2116 (1924; 2458) vs. 1178 (1078; 1265) µg/l, $p < 0,001$]. Viz tabulka 3.

Vztah sCD163 a ejekční frakce levé komory srdeční

V tabulce č. 5 je provedeno porovnání hladiny sCD163 ve skupině s EF LK ≤ 40 % a nad 40 %. Ve skupině pacientů s ejekční frakcí levé komory pod 40 % byla hladina sCD163 významně vyšší již v době přijetí, v dalším průběhu dále stoupala.

Podobně jsme analyzovali vztah mezi hladinami sCD163 a hodnotami ejekční frakce levé komory v čase 24 a 96 hodin (graf 1 a 2):

Analýza ukázala, že hladiny sCD163 jsou v čase 24 hodin a 96 hodin od vzniku bolesti na hrudi asociovány s hodnotami ejekční frakce levé komory.

Diskuze

Studie prokázala, že u pacientů s akutními koronárními syndromy s elevacemi ST segmentů

je zvýšení hladiny solubilního CD163 přítomno již v době přijetí a v průběhu následujících 96 hodin dochází k jeho dalšímu vzestupu. Naše studie ukazuje na aktivaci monocyto-makrofágového systému v průběhu ischemicko-reperfučního procesu po otevření koronární tepny a na rozdíl od některých studií jsme prokázali, že vzestup sCD163 je u akutních koronárních syndromů typu STEMI významný (10).

Význam tohoto zvýšení pro klinickou praxi nelze ve světle dosavadních znalostí interpretovat. Dosavadní představy o roli CD163 jako významného scavengerového systému pro hemoglobin-haptoglobinový komplex by mohly nasvědčovat o pozitivní roli zvýšené exprese CD163 v průběhu akutních koronárních syndromů při tlumení produkce reaktivních kyslíkových radikálů. Neexistují však další klinická data, která by jednoznačně potvrdila benefit této reakce. Na základě doposud provedených studií (9) se zdá, že může existovat vztah mezi remodelací levé komory a obnovou její funkce při akutních koronárních syndromech. S tímto konceptem jsou v souladu výsledky naší studie, které ukazují asociaci mezi hladinami sCD163 a funkcí levé komory.

Závěr

Na základě výsledků doposud provedených studií a výsledků naší práce lze uzavřít, že stanovení sCD163 provází nejenom komplikace aterosklerotického procesu (krvácení do plátů), ale může mít význam jako jeden z řady markerů aktivity imunitního systému v průběhu akutních koronárních syndromů s elevacemi ST segmentů.

Práce byla podpořena prostředky výzkumného projektu Lékařské fakulty UK v Hradci Králové Progres Q40/03.

LITERATURA

1. Fabrik BO, Dijkstra CD, van den Berg TK. The macrophage scavenger receptor CD163. *Immunobiology* 2005; 210: 153–60.
2. Fabrik BO, van Bruggen R, Deng DM, et al. The macrophage scavenger receptor CD163 functions as an innate immune sensor for bacteria. *Blood* 2009; 113: 887–92.
3. Krieger M. The other side of scavenger receptors: pattern recognition for host defense. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 275–280.
4. Van den Heuvel MM, Tensen CP, van As JH, et al. Regulation of CD 163 on human macrophages: cross-linking of CD163 induces signaling and activation. *J Leukoc Biol* 1999; 66: 858–866.
5. Gronlund J, Vitved L, Lausen M, Skjoldt K, Holmskov U. Cloning of a novel scavenger receptor cysteine-rich type I transmembrane molecule (M160) expressed by human macrophages. *J Immunol* 2000; 165: 6406–6415.
6. Stöger JL, Gijbels MJ, van der Velden S et al. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2012; 225(2): 461–468.
7. Finn AV, Nakano M, Polavarapu R, et al. Hemoglobin directs macrophage differentiation and prevents foam cell formation in human atherosclerotic plaques. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(2): 166–177.
8. de Gaetano M, Crean D, Barry M, Belton O. M1 – and M2-Type Macrophage Responses Are Predictive of Adverse Outcomes in Human Atherosclerosis. *Front Immunol*. 2016; 7:275. doi: 10.3389/fimmu.2016.00275.
9. Sato T, Kameyama T, Noto T, et al. The impact of anti-in-

- flammatory cytokines provoked by CD163 positive macrophages on ventricular functional recovery after myocardial infarction *J Thromb Thrombolysis* 2014; 37: 139. <https://doi.org/10.1007/s11239-013-0971-3>
10. Willemsen HM, van der Horst IC, Nieuwland W, Slart RJ, Zeebregts CJ, de Boef E, Schuitemaker JH, Zijlstra F, Tio RA. The diagnostic value of soluble CD163 in patients presenting with chest pain. *Clin Biochem* 2009; 42(16–17): 1662–6. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.06.028.
11. Buechler C, Eisinger K, Krautbauer S. Diagnostic and prognostic potential of the macrophage specific receptor CD163 in inflammatory diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2013; 12(6): 391–402.