

Jerzy Dropiński

ATOPIA A ZAWAŁ SERCA

Bibl. Medyczna CM UJ



1816095254

Praca na stopień doktora nauk medycznych

II Katedra Chorób Wewnętrznych

Collegium Medicum UJ

Kierownik Katedry i Promotor pracy:

Prof.dr hab.Andrzej Szczeklik

Kraków 1994

Mojemu Nauczycielowi

*Panu Profesorowi
Andrzejowi Szczeklikiowi*

*składam serdeczne podziękowanie
za inspirację i umożliwienie mi przeprowa-
dzenia badań, za cierpliwość i życzliwość
w trakcie ich realizacji oraz za cenne rady
w przygotowywaniu tej pracy.*

Spis treści

1	WPROWADZENIE	3
1.1	Atopia	3
1.2	Mastocyty i wytwarzane przez nie mediatory chemiczne	3
1.3	Immunologia zawału serca	4
1.4	Antygeny mięśnia sercowego	5
1.5	Atopia a choroby serca	6
2	CELE PRACY	7
3	CHORZY I METODY BADANIA	8
3.1	Metody statystyczne	12
4	WYNIKI	13
4.1	Przebieg IgE i IgG w zawałe serca	13
4.2	Nagłe zatrzymanie krążenia (NZK)	18
4.3	Eozynofilia	21
4.4	ECP i składowe dopełniacza	22
4.5	Częstość atopii w zawałe	22
5	DYSKUSJA	23
6	WNIOSKI	30
7	STRESZCZENIE	31
7	PIŚMIENNICTWO	34

Rozdział 1

WPROWADZENIE

1.1 Atopia

Pojęcie atopii wprowadzone zostało przez Coca i Cooke'a w 1923 r [9]. Oznacza ono genetycznie uwarunkowaną skłonność do zapadania na astmę oskrzelową, katar sienny i atopowe zapalenie skóry - pod wpływem pospolitych substancji środowiska, nieszkodliwych dla większości osób. U podstaw atopii leży nadmierna produkcja przeciwciał klasy IgE. Posiadają one zdolność łączenia się ze swoistymi receptorami na powierzchni mastocytów i bazofilów, prowadząc do uwalniania z nich mediatorów zapalnych. Cechy atopii stwierdza się u ok. 15% populacji europejskiej, w tym także populacji polskiej [7].

1.2 Mastocyty i wytwarzane przez nie mediatory chemiczne

Bardzo ważną rolę w procesach odporności i alergii spełnia układ komórek tucznych. Są one obecne niemal we wszystkich tkankach organizmu. Mastocyty, spoczywające w przydanie naczyń wieńcowych, mogą odgrywać rolę w patogenezie chorób układu krążenia.

I tak, w badaniach autopsyjnych stwierdzono, iż ilość komórek tucznych zmniejsza się wraz z rozwojem zmian miażdżycowych, z wie-

kiem, oraz po kolejnych zawałach serca [23]. Mastocyty, aktywowane głównie przez IgE, zapoczątkowują procesy zapalne uwalniając mediatory chemiczne. Ich znaczenie i rola w chorobach serca nie zostały do końca poznane, tym niemniej podwyższony poziom niektórych z tych mediatorów (np. histaminy) stwierdzono w przebiegu zawału serca [55].

Zwraca się również uwagę na rolę eozynofilów w przebiegu zawału serca; posiadają one na swej powierzchni receptory dla IgE, choć o niższym powinowactwie niż mastocyty. Eozynofile również uwalniają ze swego wnętrza związki o silnej aktywności biologicznej [38]. W badaniach autopsyjnych, stwierdzono nagromadzenie komórek eozynofilowych w okolicy tkanki martwiczej [1].

1.3 Immunologia zawału serca

Zjawiska immunologiczne w chorobach serca są przedmiotem coraz liczniejszych badań, które zaowocowały immunologiczną koncepcją patogenezy miażdżycy [26]. W myśl tej koncepcji pierwotne uszkodzenie ściany tętnic w których odkładają się kompleksy immunologiczne, zapoczątkowuje rozwój miażdżycy. Kompleksy te miałyby wywoływać miejscowy odczyn zapalny, ułatwiając powstawanie zakrzepów [31]. Rzeczywiście, w blaszkach miażdżycowych oraz w ich otoczeniu stwierdzono nacieczenia komórek zapalnych; opisywano również krążące przeciwciała przeciwko tkankom mięśnia sercowego oraz śródbłónka naczyń [44].

W immunologii klinicznej zawału serca najwięcej uwagi poświęcono zaburzeniom białkowym surowicy krwi. Za pomocą immunoelektroforezy wykazano nasilenie precypitacji frakcji α 2-globulin we wczesnym okresie zawału i wzrost frakcji β 2 w późniejszym okresie choroby. Te nieswoiste dla zawału serca zmiany nie korelowały ze stanem klinicznym i z jego rozległością [41].

1.4 Antygeny mięśnia sercowego

Mięsień serca jest potencjalnym autoantygenem. Liczne prace z ostatnich lat wskazują na występowanie przeciwciał przeciwsercowych w przebiegu chorób, powodujących martwicę mięśnia serca [18, 22]. Wprowadzenie nowych metod badawczych pozwoliło zweryfikować zozbieżności dotyczące antygenów sercowych, przeciwko którym skierowane mogą być autoprzeciwciała w zawale serca [35].

Jak wynika z raportu Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego [36] w zawale serca można wykazać krążące przeciwciała związane z różnymi strukturami włókien mięśnia serca, tj. sarcolemma-subsarcolemma, sarkoplazmą oraz włóknami mięśniowymi. Opisano przeciwciała skierowane przeciwko komórkom śródbłonna, fibroblastom, β -receptorom, białkom fibrylarnym oraz macierzy zewnątrzkomórkowej [44]. Coraz częściej zaczyna się mówić o autoimmunizacji w zawale serca. Pomimo to, do dziś nie ma jednolitego poglądu na mechanizm odczynów autoimmunologicznych u chorych na zawał serca.

Wielu autorów, a wśród nich Grey, Devies, Duheille, Kaplan uważa, że autoimmunizacja jest powodowana przedostaniem się do krwiobiegu struktur komórkowych, które nie zetknęły się z kompetentnym układem odpornościowym w trakcie tworzenia się tolerancji immunologicznej [12]. Graber natomiast sądzi, że białko nekrotyczne o zmienionej w wyniku zawału strukturze trzeciorzędowej stymuluje kompetentne komórki immunologiczne do wytwarzania globulin odpornościowych [29].

Istotnym elementem w obydwu przedstawionych koncepcjach jest stwierdzenie w surowicy chorych ze świeżym zawałem serca białka nekrotycznego, które prawdopodobnie posiada cechy autoantygeny [39, 40]. Białko to daje ugięcie linii precypitacyjnej w obrębie β 1-globuliny w immunoelektroforogramie. Pojawia się ono pomiędzy 1-3 dniem za-

wału, natomiast nie stwierdza się go w innych schorzeniach ani też w chorobie wieńcowej bez zawału.

1.5 Atopia a choroby serca

Już w ubiegłym stuleciu kilku wielkich lekarzy, tj. Lännec, Osler i Trousseau zwróciło uwagę, że chorzy na astmę oskrzelową żyją dłużej i rzadziej zapadają na choroby serca [51]. W ostatnio publikowanych pracach stwierdzano znacznie mniej zmian miażdżycowych w badaniach anatomopatologicznych i radiologicznych u chorych dotkniętych schorzeniami atopowymi [42, 50].

Obserwacje kliniczne poczynione w Oddziale Intensywnej Terapii II Katedry Chorób Wewnętrznych zwracały również uwagę na nieczęste występowanie zawału serca u chorych na astmę oskrzelową [58]. U osób obarczonych cechami atopii opisano podwyższone stężenie heparyny we krwi [43] oraz upośledzoną generację trombiny [59], co może chronić przed rozwojem miażdżycy i jej powikłań.

Jak dotychczas nie udzielono jednak jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy istnieje związek pomiędzy występowaniem chorób atopowych a rozwojem miażdżycy tętnic i zawałem serca oraz czy u osób z atopią zawał przebiega łagodniej i powoduje mniej powikłań.

Rozdział 2

CELE PRACY

Praca zmierza do uzyskania odpowiedzi na następujące pytania:

1. Czy w przebiegu świeżego zawału serca dochodzi do zmian stężeń IgE w surowicy oraz czy zmiany te korelują z przebiegiem choroby.
2. Czy inne mediatory reakcji alergicznych (eozynofilia, ECP -eozynofilowe białka kationowe, składowe dopełniacza C3c, C4, C1-INH) wykazują zmiany w przebiegu ostrego okresu zawału serca, i czy pozostają one w związku z zachowaniem się IgE.
3. Jaka jest częstość atopii u chorych z przebytym zawałem serca w porównaniu z chorymi bez klinicznych cech miażdżycy.

Rozdział 3

CHORZY I METODY BADANIA

1. Badaniem objęto 386 chorych (257 M, 88 K, śr.wieku 60 lat, zakres wieku od 34 do 86 lat) hospitalizowanych w Oddziałach Intensywnej Terapii: II Katedry Chrób Wewnętrznych Collegium Medicum UJ, Szpitala im. G. Narutowicza oraz Szpitala im. J.Dietla w Krakowie.

Ostry zawał serca rozpoznawano w sposób typowy w oparciu o wywiad, charakterystyczne zmiany w standardowym 12 - odprowadzeniowym zapisie EKG [15] oraz klasyczny przebieg aktywności enzymów surowicy krwi (CPK, AspAT, ALAT, GGTP, LDH). Gdy ustalenie rozpoznania budziło wątpliwości, oznaczano dodatkowo frakcję MB kinazy fosfokreatynowej.

U 73 tj. 18% pacjentów rozpoznano wcześniej epizody zawałowe, a u 53 (13%) niepomyślny przebieg zawału zakończył się zgonem.

2. Grupę kontrolną stanowiło 26 chorych (16 M, 10 K, śr. wieku 58 lat) przyjętych do OIT z powodu objawów ostrej niewydolności wieńcowej, u których dalsza obserwacja wykluczyła zmianę ogniskową w mięśniu serca.

3. Oznaczenia poziomów IgE, ECP oraz kompleksów dopełniacza prowadzone były w 1, 3, 5, 7, 14 i 21 dobie świeżego zawału serca. Próbkę surowic uzyskane z krwi żyłnej, pobranej rano na czczo, zamrażane były w temperaturze -18°C do czasu przeprowadzenia oznaczeń.

Całkowite stężenie IgE oznaczano metodą fluorymetryczną przy użyciu zestawów firmy 3M, USA - 3M TOTAL IGE III FAST test. ECP (eozynofilowe kationowe białko) - oznaczano radioimmunologicznie, posługując się zestawami firmy Pharmacia, Szwecja. Składowe dopełniacza oznaczano zestawami firmy Behring (RFN): C3c, C4 - metodą nefelometryczną, C1-INH - metodą immunodyfuzji radialnej (NOR-Partigen), CIC - N-Latex-CIC Test. Krew żylna dla oznaczenia eozynofilii bezwzględnej pobierana była na cytrynian dwusodowy (EDTA), a obliczenia wykonywane były wg. rutynowej metody pod mikroskopem w komorze Fuchs-Rosenthala.

4. Ocenę przebiegu zawału pod kątem powikłań prowadzono na podstawie wnikliwej obserwacji klinicznej. Niewydolność krążenia klasyfikowana była w oparciu o czterostopniową skalę Killipa-Kimbella, a zaburzenia rytmu wg. 6-stopniowej skali Lowna. Dodatkowo, na podstawie wywiadu oraz badań laboratoryjnych oznaczano główne czynniki ryzyka miażdżycy: obciążenie rodzinne, nałóg palenia papierosów, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, stężenie cholesterolu i kwasu moczowego w surowicy.
5. Spośród badanych wyodrębniono ponadto grupę 55 chorych, u których w trakcie ostrej fazy zawału serca doszło do nagłego zatrzymania krążenia (NZK). U 43 pacjentów, epizod NZK wystąpił w okresie przedszpitalnym lub w pierwszych 24 godzinach hospitalizacji. U pozostałych 12 chorych, objawy NZK stwierdzono w drugiej dobie (7 pacjentów), w trzeciej (3 pacjentów), w piątej (1 pacjent) i w dwunastej (1 pacjent). Migotanie ko-

mór było odpowiedzialne za wystąpienie nagłej śmierci sercowej u 52 chorych, podczas gdy asystolię stwierdzono u trzech pozostałych. U 36 z 55 chorych z nagłym, nieoczekiwanym ustaniem czynności serca, akcja reanimacyjna zakończyła się sukcesem. Chorzy ci po okresie pomyślnej rehabilitacji pozawałowej zostali wypisani do domu.

Powyższa grupa nie obejmuje chorych, u których zgon nastąpił z powodu wstrząsu kardiogenego, zatorowości mózgowej lub płucnej oraz pęknięcia serca.

6. Częstość atopii określano w dwóch podobnych pod względem płci i wieku grupach.

Grupa badana obejmowała 122 pacjentów (82 M, 40 K, śr. wieku 57 lat) z przebytym w przeszłości lub świeżym zawałem mięśnia sercowego.

Grupę porównawczą stanowiło 146 chorych (98 M, 48 K, śr. wieku 56 lat) leczonych w II Katedrze Chirurgii Collegium Medicum UJ w Krakowie z powodu różnych schorzeń chirurgicznych, wyszczególnionych w tab.1. Pacjenci ci charakteryzowali się ujemnym wywiadem w kierunku chorób układu krążenia, tj.: nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgowego oraz niedokrwienia kończyn dolnych. Z badań wykluczeni byli chorzy z podejrzaną lub rozpoznaną chorobą nowotworową.

W obu grupach częstość atopii określana była na podstawie wywiadu w kierunku alergii, stężenia w surowicy krwi całkowitego poziomu IgE jak i obecności swoistych IgE skierowanych przeciw najczęstszemu alergenom wziewnym (zestaw "Phadiatop"- firmy Pharmacia, Szwecja).

Wywiad w kierunku chorób alergicznych przeprowadzany był wg. specjalnie przygotowanej ankiety, zawierającej pytania odnośnie astmy oskrzelowej, kataru siennego, pokrzywki, atopo-

rozpoznanie	liczba pacjentów	
	mężczyźni	kobiety
przepuklina pachwinowa	32	12
przepuklina udowa	14	4
kamica żółciowa	20	11
choroba wrzodowa i dwunastnicy	11	6
zapalenie wyrostka robaczkowego	7	5
urazy kostne	7	6
wole mięszone	3	2
inne	4	2

Tab. 1: Charakterystyka chorych leczonych w oddziale chirurgii, stanowiących grupę kontrolną

wego zapalenia skóry, eczemy oraz nadwrażliwości na podstawowe alergeniny inhalacyjne i pokarmowe. Dodatkowo, pacjenci pytani byli o rodzinne występowanie schorzeń alergicznych, nałóg palenia tytoniu oraz przebyte infekcje pasożytnicze.

Pomiary stężenia całkowitego i swoistego IgE (Phadiatop) wykonywane były jednokrotnie w trakcie hospitalizacji chorych. Krew żylną, u pacjentów na świeży zawał serca pobierano w pierwszej dobie zawału, zaś u pacjentów leczonych w oddziale chirurgicznym przed wykonaniem zabiegu operacyjnego. IgE oznaczano metodą 3M, TOTAL IGE III FAST test, USA, a swoiste IgE za pomocą zestawu Phadiatop (EIA-Pharmacia, Francja).

3.1 Metody statystyczne

W obliczeniach statystycznych korzystano z programu Complete Statistical System with Graphics and Data Managment, Ver.B640, Release 2.1, Copyright (c) 1987, 88, StatSoft, Inc. oraz z komputera osobistego HYUNDAI SUPER-286N.

Rozkład wartości immunoglobuliny E (IgE) w populacji jest rozkładem log-normalnym. Dlatego też statystyczną istotność różnic pomiędzy poziomami IgE w poszczególnych dobach testowano testem t-Studenta po zlogarytmowaniu danych.

Istotność statystyczną różnic pomiędzy poziomami eozynofilii bezwzględnej, ECP i kompleksów dopełniacza w poszczególnych dobach testowano testem Wilcoxon'a.

Istotność statystyczną różnic pomiędzy nasileniem czynników ryzyka miażdżycy w grupie chorych z NZK w przebiegu zawału a nasileniem tych czynników w grupie chorych z zawałem niepowikłanym, bez NZK, oceniono testem U Mann-Whitney'a.

Statystyczną istotność różnic średnich poziomów IgE w pierwszej dobie zawału w grupie chorych bez niewydolności krążenia ze średnią IgE w grupach chorych z niewydolnością krążenia oceniano testem wariancji (F).

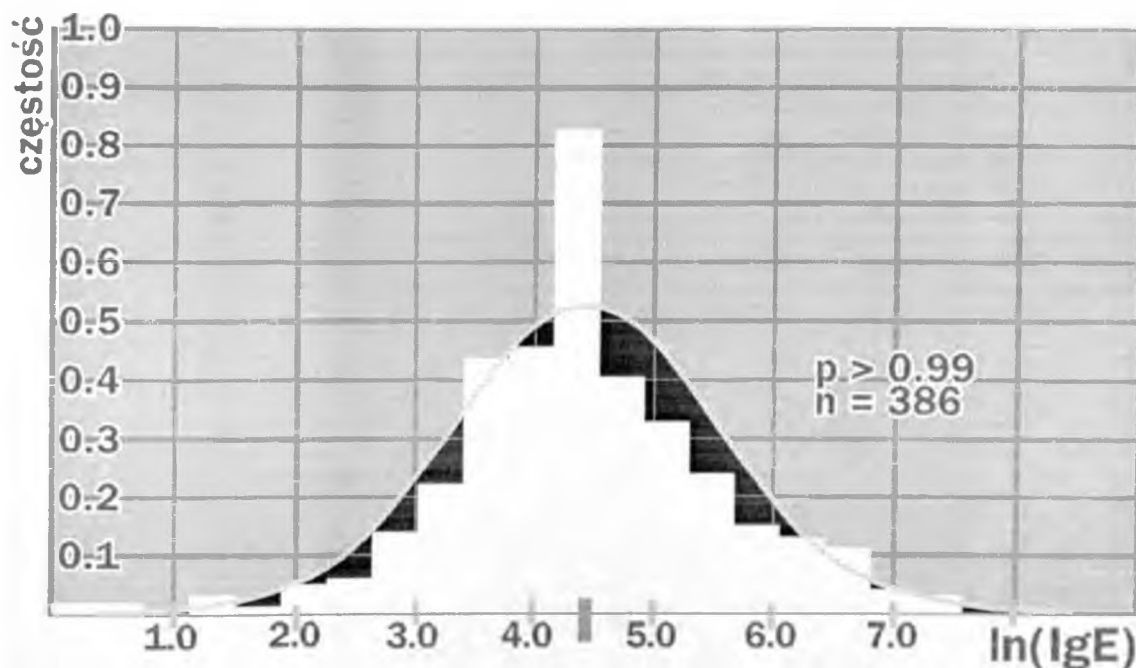
Częstość występowania markerów atopii (IgE, phadiotop, wywiad alergiczny) w populacji chorych z zawałem serca i w grupie kontrolnej porównywano stosując test χ^2 .

Rozdział 4

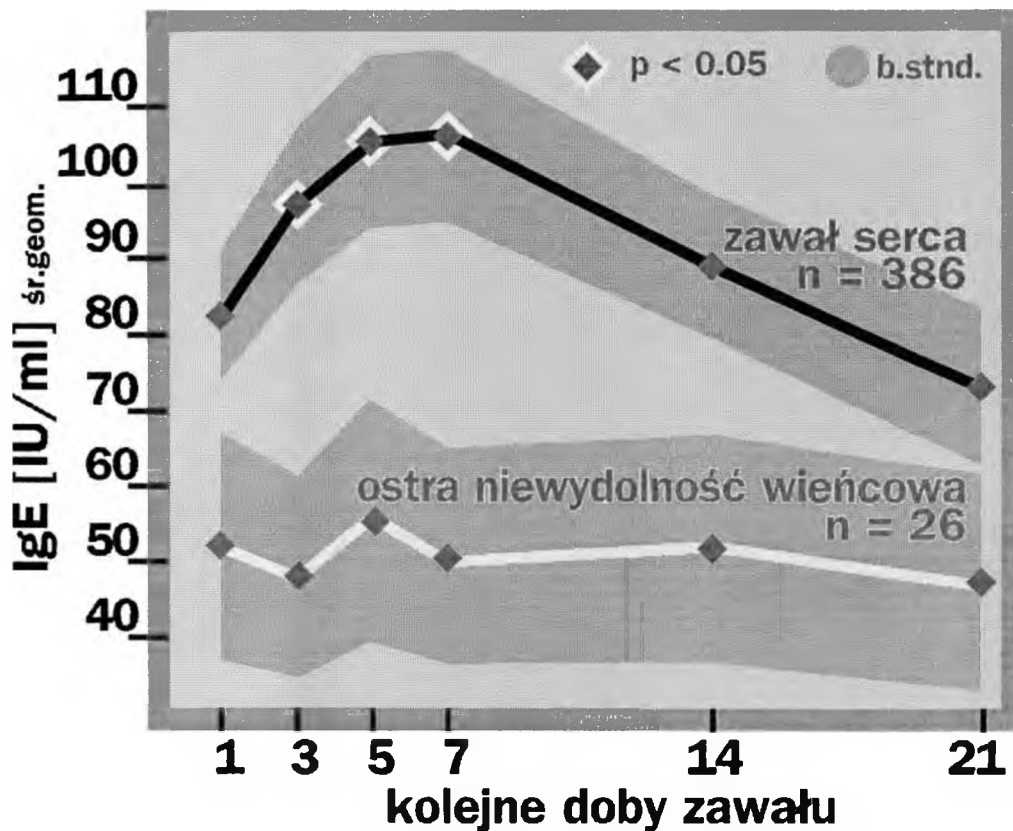
WYNIKI

4.1 Przebieg IgE i IgG w zawale serca

Po przekształceniu logarytmicznym rozkład wartości immunoglobuliny E u chorych na zawał serca był log-normalny (ryc.1).

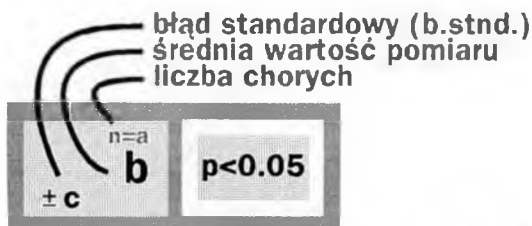


Ryc. 1: Rozkład logarytmu naturalnego IgE w pierwszej dobie zawału u 386 chorych



Ryc. 2: Przebiegi stężeń IgE w zawał serca i ostrej niewydolności wieńcowej

Średnie wartości IgE wzrastały u chorych w kolejnych dobach ostrej fazy zawału serca (tab.2, ryc.2). Znamienne podwyższone poziomy IgE stwierdzano już w trzeciej dobie ($p < 0.001$, sparowany t-test) a szczyt przypadał w siódmym dniu. Wysokie wartości IgE utrzymywały się do czternastej doby a następnie ulegały obniżeniu, wracając do wartości wyjściowych pod koniec trzeciego tygodnia. Jednak u części pacjentów podwyższony poziom IgE utrzymywał się poza ostrym okresem choroby. Spośród 28 pacjentów u których oznaczono poziom IgE dwa miesiące po dokonaniu się zawału serca, u 8 (tj. 28%) wartości IgE były znamienne podwyższone w porównaniu do pierwszej doby zawału.



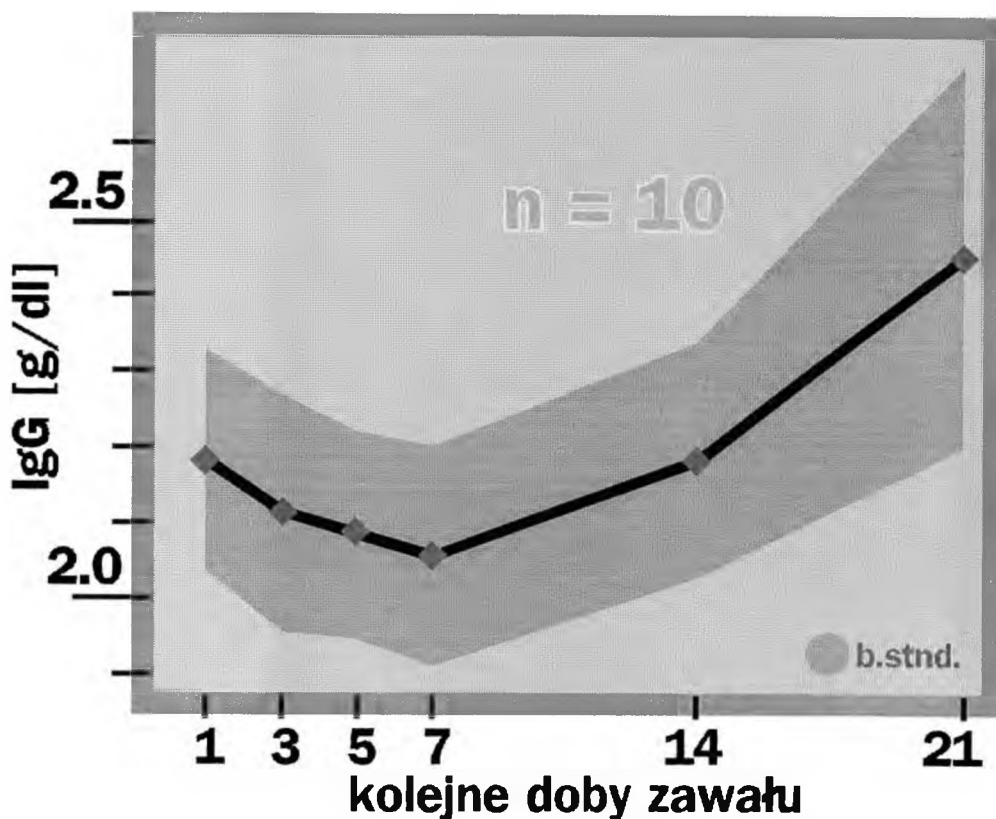
parametry immunologiczne

kolejne doby zawału

	1	3	5	7	14	21
zawał serca						
IgE [IU/ml] śr.geom.	n=386 83 ± 9	n=358 97 ± 11	n=339 106 ± 12	n=332 107 ± 12	n=284 89 ± 10	n=165 73 ± 11
IgG [g/dl]	n=10 2.19 ± 0.15	n=8 2.12 ± 0.16	n=8 2.09 ± 0.14	n=10 2.06 ± 0.15	n=10 2.19 ± 0.16	n=5 2.46 ± 0.26
eozynofilia [/mm ³] bezwzględna	n=75 51 ± 10	n=69 103 ± 12	n=61 175 ± 17	n=67 172 ± 13	n=67 179 ± 16	n=36 145 ± 14
ECP [μg/l]	n=9 12.34 ± 7.54	n=9 20.26 ± 11.51	n=10 20.06 ± 9.86	n=9 16.52 ± 11.37	n=9 11.8 ± 6.38	n=4 5.93 ± 2.46
C3c [g/l]	n=20 0.98 ± 0.05	n=20 1.07 ± 0.04	n=19 1.6 ± 0.47	n=19 1.09 ± 0.05	n=17 1.07 ± 0.06	n=4 0.91 ± 0.09
C4 [g/l]	n=20 0.34 ± 0.02	n=20 0.38 ± 0.02	n=19 0.39 ± 0.03	n=18 0.43 ± 0.03	n=17 0.38 ± 0.03	n=4 0.31 ± 0.05
C1-INH [g/l]	n=12 11.97 ± 6.05	n=12 13.96 ± 7.12	n=11 13.59 ± 6.96	n=10 6.93 ± 6.45	n=11 13.97 ± 7.05	n=3 0.36 ± 0.02
CIC [μg/ml]	n=18 2.06 ± 0.54	n=18 1.85 ± 0.49	n=17 1.71 ± 0.43	n=16 2.03 ± 0.48	n=15 2.55 ± 0.68	n=4 1.95 ± 0.64
ostra niewydolność wieńcowa						
IgE [IU/ml] śr.geom.	n=26 52 ± 16	n=24 47 ± 14	n=23 56 ± 17	n=22 50 ± 15	n=18 52 ± 16	n=6 48 ± 15

Tab. 2: Przebiegi stężeń immunoglobulin E i G, eozynofilii, ECP i kompleksów dopełniacza w zawał serca i ostrej niewydolności wieńcowej

Zupełnie odmienny był przebieg immunoglobuliny G (tab.2,ryc.3).

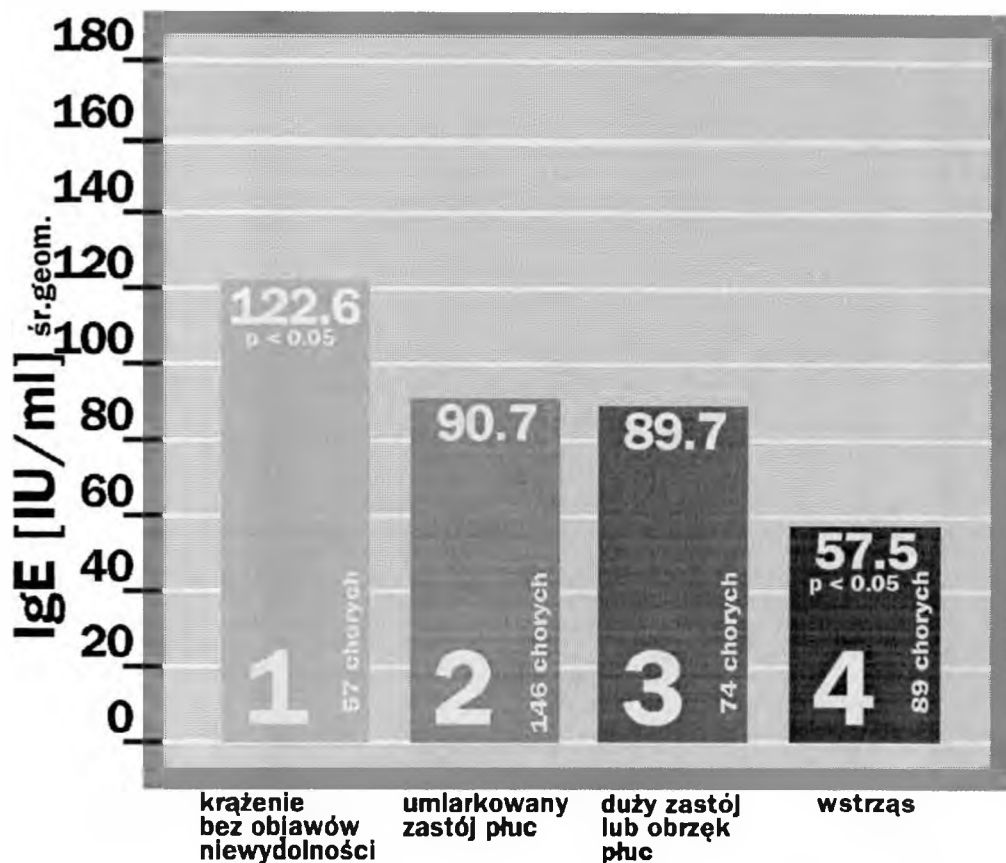


Ryc. 3: Przebieg stężenia IgG u 10 chorych z zawałem serca

W pierwszym tygodniu stężenie jej w surowicy spadało, osiągając najniższe wartości w 3-4 dniu, by wzrosnąć nieznacznie z końcem drugiego tygodnia. Zmiany te jednak nie były znamienne statystycznie ($p > 0.05$, sparowany t-test).

U chorych na ostrą niewydolność wieńcową bez ogniska zawałowego, wartości IgE nie zmieniały się w kolejnych dniach leczenia w porównaniu z pierwszą dobą ($p > 0.05$, ryc.2). U chorych z wysokim wyjściowym poziomem IgE, przebieg zawału obarczony był mniejszą liczbą powikłań w postaci niewydolności krążenia, ocenianej wg. skali Killipa-Kimbella przez okres dwóch tygodni (ryc.4).

U chorych, którzy przebyli wcześniejsze epizody zawałowe szybkość



Ryc. 4: Zależność poziomu IgE od stopnia niewydolności krążenia w pierwszej dobie zawału

wzrostu IgE była większa. Maksymalne wartości IgE u tych pacjentów wypadały średnio o jeden dzień wcześniej. U chorych leczonych streptokinazą szybkość wzrostu IgE również była większa niż u pozostałych chorych (tab.3).

charakterystyka chorych	liczba chorych	średnia wieku	dzień max poźłomu IgE
leczeni streptokinazą	49	56.3 o.s. = 11.01	3.96
nie leczeni streptokinazą	319	60.4 o.s. = 10.70	4.82
pierwszy zawał	323	60.1 o.s. = 11.05	4.99
kolejny zawał	52	60.8 o.s. = 9.48	4.25

Tab. 3: Szybkość wzrostu IgE w zależności od streptokinazy i wcześniej przebytych zawałów serca

4.2 Nagłe zatrzymanie krążenia (NZK)

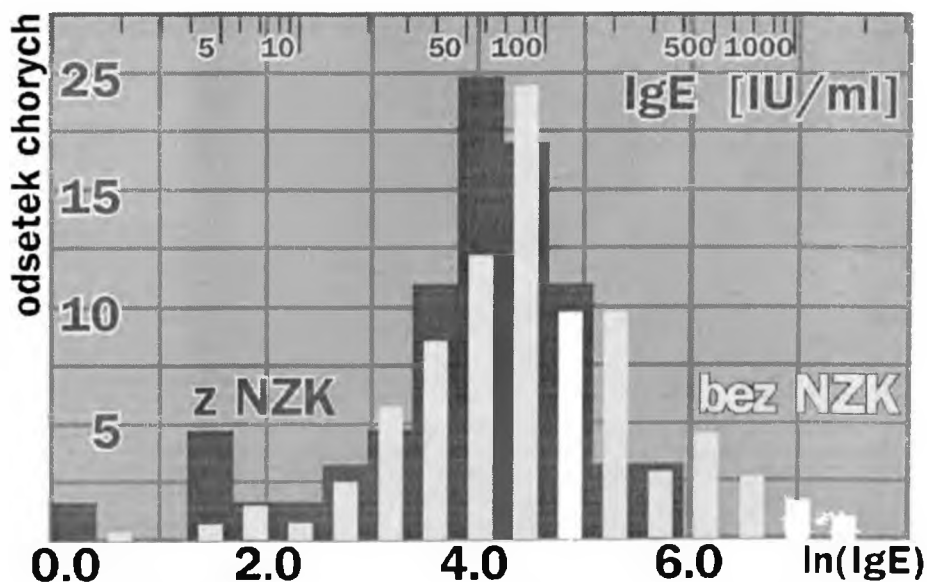
Grupa chorych, w której doszło w przebiegu ostrego zawału do NZK nie różniła się pod względem głównych czynników ryzyka miażdżycy od pozostałych chorych - bez NZK (tab.4).

Rozkład IgE w pierwszej dobie zawału był wyraźnie przesunięty w kierunku wysokich wartości u chorych bez NZK w porównaniu z grupą obciążoną tym powikłaniem (ryc.5). Na załączonym histogramie stwierdza się bardzo ostre obcięcie wysokich wartości IgE u chorych z NZK w porównaniu z pozostałą grupą.

U 22 % pacjentów bez NZK stwierdzono poziom IgE > 200 IU/ml. Wartości te są jedynie nieznacznie wyższe od tych jakie stwierdzaliśmy wcześniej w krakowskiej populacji (IgE >200 =18%; $n = 480$)[34, 53]. Natomiast w grupie chorych z NZK tylko 5% pacjentów miało IgE > 200 IU/ml. Co więcej, u żadnego z 38 chorych z IgE > 400 IU/ml nie doszło do epizodu NZK.

charakterystyka grupy	zawał bez NZK n=331	zawał z NZK n=55	test U Mann-Whitney'a p
średni wiek [lata]	59.8 b.s. = 11.2	60.9 b.s. = 9.2	0.47
mężczyźni	74%	76%	0.89
nadciśnienie tętnicze RR > 150/95 mmHg	59%	70%	0.82
palenie tytoniu	67%	71%	0.63
cukrzyca	15%	9%	0.42
rodzinne występowanie miażdżycy	52%	51%	0.87
średni poziom cholesterolu mmol	5.8 b.s. = 1.6	5.6 b.s. = 1.0	0.44
średni poziom kwasu moczowego μmol	334.8 b.s. = 103.5	335.0 b.s. = 85.6	0.66

Tab. 4: Częstość czynników ryzyka miażdżycy u chorych na zawał serca z NZK i bez NZK (p obliczone testem U Mann-Whitney'a)



Ryc. 5: Porównanie rozkładu $\ln(\text{IgE})$ w grupach z NZK i bez NZK

W grupie chorych bez NZK średni poziom IgE w pierwszej dobie był znacząco wyższy w porównaniu do chorych na zawał serca u których rozwinęło się NZK ($p = 0.0003$, niesparowany t-test, ryc.6).

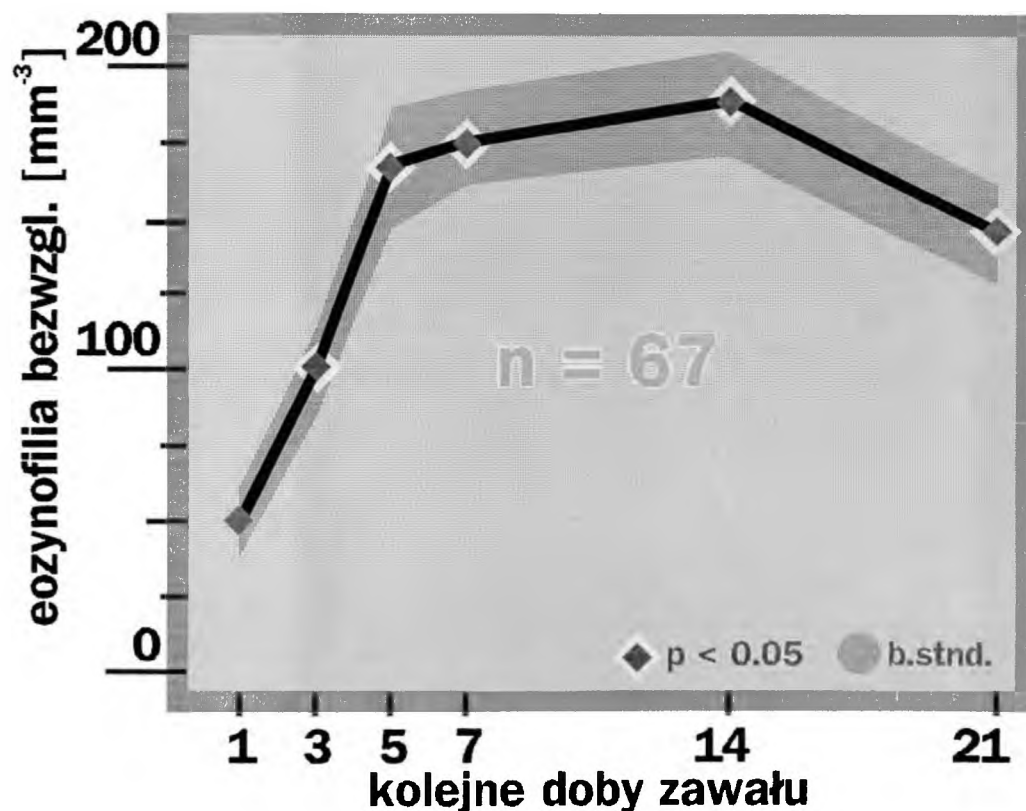


Ryc. 6: Średnie stężenie IgE u chorych z NZK i bez NZK w pierwszej dobie zawału

Inne mediatory reakcji alergicznej również wykazywały zmiany w przebiegu ostrego okresu zawału serca.

4.3 Eozynofilia

U połowy pacjentów w pierwszej dobie zawału stwierdzono eozynopenię ($< 20\text{mm}^{-3}$). W kolejnych dniach choroby liczba eozynofilów znamienne wzrastała, osiągając najwyższą wartość pomiędzy piątym a czternastym dniem (ryc.7, tab.2).



Ryc. 7: Przebieg eozynofilii bezwzględnej u chorych z zawałem serca

Następnie poziom eozynofilii bezwzględnej stopniowo ulegał niewielkiemu obniżeniu, wzrastając szybko ponownie w przypadku dorzutu zawałowego.

4.4 ECP i składowe dopełniacza

W pierwszych trzech tygodniach zawału obserwowano znamienny wzrost wartości ECP (kationowe białko eozynofilowe), a także C3c i C4 ze szczytem przypadającym pomiędzy trzecią a siódmą dobą (tab.2). Nie stwierdzono istotnych zmian w poziomach CIC i CINH w ostrym okresie zawału. Analiza statystyczna nie wykazała korelacji w poszczególnych dobach zawału pomiędzy wartościami IgE a liczbą eozynofiliów we krwi, ECP oraz składowymi dopełniacza.

4.5 Częstość atopii w zawale

Częstość atopii u chorych z przebyłym zawałem mięśnia sercowego nie różniła się istotnie w porównaniu z grupą bez klinicznych cech miażdżycy (tab.5).

grupa badana	liczba chorych	dodatni wywiad alergiczny	IgE > 200IU/ml	dodatni wynik Phadiatopu
chorzy z zawałem serca	122	15 12%	13 11%	12 10%
grupa kontrolna	146	21 14%	14 10%	16 11%
parametry testu statystycznego		$\chi^2 = 0.19$ $p < 0.662$	$\chi^2 = 0.07$ $p < 0.795$	$\chi^2 = 0.07$ $p < 0.787$

Tab. 5: Porównanie częstości wyznaczników atopii u chorych z zawałem serca z grupą kontrolną nie wykazującą klinicznych cech miażdżycy

U 68 pacjentów z wysokimi wyjściowymi poziomami IgE przeprowadzono 3-krotne badania stolca w kierunku chorób pasożytniczych; wszystkie wypadły ujemnie.

Rozdział 5

DYSKUSJA

Zachowanie się immunoglobuliny E, której podwyższony poziom towarzyszy głównie chorobom alergicznym, nie było dotąd badane w zawale serca.

Obserwacje przeprowadzone u 386 chorych ze świeżym zawałem serca wykazały charakterystyczne zmiany poziomu IgE w pierwszych trzech tygodniach choroby. U znakomitej większości pacjentów obserwowany był wzrost poziomu IgE w kolejnych dniach zawału; miał on cechy wysokiej znamienności statystycznej i osiągał szczyt w siódmej dobie. Następnie, wartości IgE stopniowo wracały do stanu wyjściowego, choć u niektórych chorych pozostawały na podwyższonym poziomie jeszcze po trzecim tygodniu.

U chorych z ostrą niewydolnością wieńcową bez zawału nie obserwowano takich zmian IgE.

Zwraca uwagę fakt, iż u pacjentów, którzy przebyli wcześniej epizody zawałowe tempo narastania IgE jest większe. Można sądzić, że jest to wywołane szybszą odpowiedzią immunologiczną organizmu na powtórny kontakt z uwalnianymi antygenami mięśnia sercowego. Również u chorych leczonych streptokinazą IgE narasta szybciej. Być może, jest to przejawem dodatkowej mobilizacji układu immunologicznego po podaniu znacznych ilości obcogatunkowego białka.

Zachowanie się IgE w ostrym okresie zawału jest uderzająco od-

mienne od pozostałych immunoglobulin. I tak, wykonane przeze mnie oznaczenia IgG w surowicy u 16 pacjentów w ostrym okresie zawału wykazały dwufazowy przebieg jej poziomu w pierwszych dwóch tygodniach.

W pierwszej fazie następował spadek IgG w surowicy krwi, z najniższym poziomem stwierdzanym między 4 a 7 dniem. Następnie dochodziło do wzrostu poziomu IgG, którego szczyt przypadał pomiędzy 11 a 14 dniem. Takie zmiany IgG opisali już wcześniej inni autorzy; w przeciwieństwie do nich, w moich badaniach nie osiągnęły one wyraźnej znamienności statystycznej [13, 21]. Przypuszcza się że spadek IgG w pierwszym tygodniu choroby jest wynikiem reakcji pomiędzy uszkodzonymi tkankami mięśnia sercowego oraz krążącymi IgG, zaś wzrost występujący w końcu drugiego tygodnia jest prawdopodobnie powodowany stymulacją układu siateczkowo-śródbłonkowego przez zdenaturowaną, zmienioną antygenowo tkankę mięśnia sercowego.

W przeprowadzonych do tej pory badaniach nie obserwowano istotnych zmian w stężeniach immunoglobulin IgA i IgM w zawale mięśnia sercowego [21].

W przebiegu zawału serca zwraca również uwagę zmiana liczby eozynofiliów; wzrasta ona, podobnie do IgE, osiągając szczyt między piątym a czternastym dniem, zaś następnie powoli ulega obniżeniu. W przypadku poszerzenia ogniska zawałowego ("dorzut") wartości szybko ponownie wzrastały. Jest to tym bardziej interesujące, iż jak wiadomo eozynofile posiadają na swej powierzchni specyficzne receptory dla IgE [38], a niski poziom eozynofiliów i bazofiliów był opisywany w pierwszej dobie zawału [57]. Niektórzy autorzy sugerują niekorzystny wpływ eozynofilii i uwalnianych przez nich mediatorów na przebieg zawału serca [30]. W badanej przeze mnie grupie chorych, podwyższony poziom eozynofiliów oraz eozynofilowych, kationowych białek nie korelował jednak z przebiegiem klinicznym zawału.

Badania immunologiczne nie znalazły dotychczas praktycznego

zastosowania w klinice zawału serca, głównie ze względu na brak korelacji pomiędzy wielkością odczynu immunologicznego a obrazem klinicznym choroby i rozległością zmiany ogniskowej. Przy braku zmian w stężeniach IgA, IgM oraz niewielkim dwufazowym przebiegu poziomu IgG, uderza odmienne zachowanie się IgE. Mimo, iż dokładna przyczyna tych zmian nie jest poznana, można przypuszczać, że wzrost IgE jest spowodowany immunologiczną odpowiedzią przeciwko martwiczej tkance mięśnia serca, bądź jest wynikiem odpowiedzi niealergicznego związanej z uwalnianiem substancji humoralnych z zakrzepu oraz otaczających komórek. W pierwszym przypadku wczesna synteza IgE byłaby stymulowana przez interleukinę 4 (IL-4) - uwalnianą z limfocytów pomocniczych T i podlegającą wpływowi innych cytokin [16, 47]. W myśl drugiej koncepcji, główną rolę odgrywałby czynnik aktywujący krwinki płytkowe (PAF) - produkowany przez komórki tuczne, makrofagi i komórki śródbłonna - nasilający syntezę IgE w limfoblastycznych komórkach B [8].

W ostatnim roku opisano w Krakowie wzrost IgE po zabiegach re-waskularyzacji tętnic wieńcowych [33]. Zjawisko to było bardziej nasilone w przypadkach zawałów okołoperacyjnych, towarzyszących tym zabiegom [33]. Również w ostatnich miesiącach doniesiono o wzroście IgE po zabiegach chirurgicznych na jamie brzusznej, w zakażeniach ogólnoustrojowych oraz w zatorowości płucnej [17, 61]. Można więc przypuszczać, iż u podstaw stwierdzanych reakcji leży szeroko pojęty uraz tkankowy, w którego patogeniezie brałyby udział: niektóre interleukiny (IL-1, IL-6), TNF oraz IFN- γ . Wskazywać to może na alergicznego, IgE-zależnego mechanizmu aktywacji komórek zapalnych wciągniętych w powyższe procesy. Być może zatem, wzrost IgE w ostrym zawałe serca jest wyrazem niespecyficznej, ogólnoustrojowej odpowiedzi immunologicznej organizmu na uraz i uszkodzenie tkanek.

Rozkład wartości IgE w pierwszej dobie zawału u pacjentów, u których nie stwierdzano epizodu NZK nie różnił się w sposób istotny od tego, jaki obserwowano w ogólnej populacji [4]. Wartości IgE > 200 IU/ml miało 22% z tych chorych w dniu przyjęcia. Podobne wartości stwierdzono w badaniach ogólnej populacji [48], w tym również w populacji krakowskiej [34, 53].

W uderzającym kontraście do powyższych wyników przedstawia się rozkład IgE w grupie 55 chorych na zawał serca obarczonych powikłaniem w postaci NZK. U tych pacjentów histogram IgE w pierwszej dobie jest przesunięty w kierunku niskich wartości, z wyraźnym obcięciem wysokich poziomów, stwierdzanych w grupie chorych bez tych powikłań. Tylko 5% z tych pacjentów miało IgE > 200 IU/ml. Średnie wartości IgE w pierwszej dobie zawału były znamienne niższe ($p = 0.0003$) w grupie chorych z epizodem NZK, w porównaniu z pozostałymi chorymi. Ponadto, na uwagę zasługuje fakt, że u pacjentów z wysokimi wyjściowymi poziomami IgE, przebieg kliniczny zawału charakteryzował się mniejszą liczbą powikłań w postaci niewydolności krążenia. Możliwe, że wczesny wzrost IgE w zawale serca w wyniku przedstawionych powyżej mechanizmów aktywuje mastocyty, które uwalniają szereg mediatorów chemicznych. Podobne zjawisko zachodzić może w przypadku eozynofili, posiadających na swej powierzchni receptory dla IgE i stanowiących kolejne źródło uwalnianych czynników [38]. Ich znaczenie i rola w chorobach serca nie zostały do końca poznane, tym niemniej podwyższony poziom niektórych z tych mediatorów (np. histaminy) stwierdzono w przebiegu zawału [55]. Histamina kurczy lub rozszerza naczynia wieńcowe w zależności od ich średnicy i budowy ściany [28, 37]. Prostaglandyna D2 oraz leukotrieny cysteinowe silnie kurczą naczynia tętnicze. Uwalniana z mastocytów heparyna posiada mocne właściwości antykoagulacyjne, aktywując antytrombinę III, a PGD2 hamuje agregację płytek krwi [24, 25]. Być może, niektóre z tych mediatorów wywierają korzystny lokalny wpływ na przebieg organizacji i ukrwienia

zmiany zawałowej mięśnia sercowego.

Cechy atopii oceniane w oparciu o wywiad lekarski, stężenie całkowitych i swoistych IgE, stwierdzono u 11% chorych na zawał serca. Podobną częstość stwierdzono u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach chirurgicznych (12%). Mimo, iż wg. niektórych autorów ocena częstości występowania atopii przeprowadzana na podstawie wywiadu jest obarczona dużym błędem [10], to jednak wyniki otrzymane w niniejszej pracy nie odbiegają w sposób istotny od danych dla ogólnej populacji, wynoszących 15-25% [4, 7, 27, 64]. Warto zwrócić uwagę, że pacjenci objęci badaniem reprezentowali przedział wiekowy, w którym manifestacja chorób alergicznych ulega stopniowemu zmniejszeniu [4]. Wysoki poziom IgE towarzyszy głównie chorobom alergicznym, pasożytniczym oraz ostrej fazie infekcji wirusowych [3, 48, 52]. Większość chorych z zawałem serca była badana w tym kierunku aby wykluczyć ich ewentualny wpływ.

W ostatnich latach wprowadzono do diagnostyki alergologicznej oznaczanie swoistych immunoglobulin E przy pomocy Phadiatopu [5, 6, 45, 46]. Jest to test wykrywający swoiste IgE metodą radioimmunologiczną (RIA) lub immunoenzymatyczną (ELISA), po zadaniu kropli surowicy na krążek, zawierający mieszaninę podstawowych alergenów inhalacyjnych. Zakłada się, że otrzymany dodatni lub ujemny wynik testu potwierdza lub wyklucza obecność atopii. Podkreśla się bardzo dużą czułość i swoistość tego testu [20]. W przeprowadzonych przeze mnie badaniach dodatni wynik phadiotopu dobrze korelował z podwyższonymi wartościami IgE oraz wywiadem wskazującym na choroby alergiczne. Natomiast częstość dodatnich wyników była prawie że taka sama w obu badanych grupach. W badaniach wykonanych u chorych po przebytych zawałach serca Criqui i współpracownicy stwierdzili podwyższony poziom IgE u 28 mężczyzn; wysunęli stąd wniosek, iż wysokie IgE jest czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia [11]. Z moich obserwacji wynika, iż takie za-

chowanie się IgE związane jest raczej z brakiem powrotu stężenia tej immunoglobuliny do wartości prawidłowych u niektórych chorych - po upływie trzech tygodni od dokonania się zawału serca [19, 53, 60]. Co więcej, Criqui i współpracownicy obserwowali wyższe wartości IgE jedynie u mężczyzn, lecz nie u kobiet, a badane przez nich grupy były bardzo nieliczne.

Atopia leżąca u podstaw astmy oskrzelowej, kataru siennego czy alergicznego zapalenia skóry charakteryzuje się genetycznie uwarunkowaną nadmierną produkcją IgE. Tendencja ta jest dziedziczona poprzez chromosom 11q [49]. Mimo iż pacjenci atopowi narażeni są na ciężkie, zagrażające życiu reakcje wywołane kontaktem z alergenami, bądź ukąszeniem przez owady, to jednak badania moje wskazują, że są oni chronieni przed nagłą śmiercią sercową w przebiegu zawału serca. Inni autorzy opisali u atopików większą liczbę receptorów dla IgE na płytkach krwi [2, 63] oraz zaburzenia krzepnięcia krwi podobne do tych, jakie obserwujemy po zażyciu aspiryny [62]. Wyraża się to wydłużonym czasem krwawienia [43], zwolnioną agregacją płytek krwi [43, 62] oraz opóźnioną generację trombiny w krzepnącej krwi [56].

U chorych, z przebyłym zawałem serca i wysokimi wartościami IgE w surowicy trombinogeneza jest również upośledzona [54]. U tych chorych tworzenie się zakrzepu w krytycznie przewężonym naczyniu wieńcowym może być opóźnione. Wolno przypuszczać, że jest to mechanizm ochronny przed nagłą śmiercią sercową, gdyż zakrzepy w drobnych naczyniach wieńcowych często stwierdzano u pacjentów zmarłych z powodu zawału serca [14]. Umiarkowane zaburzenia hemostazy, podobne do tych, jak po zażyciu aspiryny, mogą tłumaczyć fakt, że nagła śmierć rzadko występuje u chorych na atopową astmę oskrzelową i zawał serca [58].

Jak dotąd, brak jest zwiastunów zwiększonego ryzyka wystąpienia nagłego zatrzymania krążenia w mechanizmie migotania komór [32]. Przeprowadzone badania zdają się wskazywać na znaczenie w tym względzie immunoglobuliny E. Należy jednak podkreślić, że u pacjentów z zawałem serca wysoki poziom IgE oraz mała ilość obserwowanych komplikacji stanowią jedynie dwa czynniki i określenie wzajemnej relacji pomiędzy nimi, oraz możliwych implikacji klinicznych wymaga dalszych badań.

Trudno też przypuszczać, aby stężenie IgE było jedynym, czy też najważniejszym czynnikiem determinującym wystąpienie migotania komór. Dlatego też poszukiwanie innych, przypuszczalnych czynników i ich ewentualny związek z surowiczą IgE wydają się bardzo wskazane.

Rozdział 6

WNIOSKI

1. W świeżym zawałe serca dochodzi do charakterystycznego wzrostu stężenia immunoglobuliny E w surowicy krwi. Osiąga ona stopniowo szczyt w siódmej dobie, po czym u większości chorych powoli wraca do wartości wyjściowych w drugim lub trzecim tygodniu po dokonaniu się zawału.
2. Takie zachowanie się IgE kontrastuje z pozostałymi immunoglobulinami surowicy, których stężenia w surowicy krwi nie wykazują istotnych zmian w przebiegu świeżego zawału serca.
3. U chorych, którzy przebyli wcześniej epizody zawałowe bądź leczeni byli streptokinazą, tempo narastania IgE jest szybsze.
4. Charakterystycznym zmianom stężeń surowiczej IgE towarzyszy wzrost liczby eozynofiliów, kationowego białka eozynofilowego i składowych dopełniacza C3c, C4. Żaden z tych parametrów nie wykazuje jednak wyraźnej korelacji z IgE.
5. Wysokie stężenie IgE, stwierdzone w pierwszej dobie świeżego zawału serca, zdaje się być czynnikiem zmniejszającym ryzyko wystąpienia nagłego zatrzymania krążenia.
6. Nie wydaje się aby atopia była związana z zawałem, lub, co więcej, usposabiała do niego, gdyż u chorych którzy przebyli zawał serca stwierdza się cechy atopii z tą samą częstością jak w innych chorobach.

Rozdział 7

STRESZCZENIE

Zjawiska immunologiczne w chorobach serca są przedmiotem coraz liczniejszych badań. W ostatnim czasie pojawiły się prace, w których stwierdzono małe nasilenie zmian miażdżycowych w badaniach radiologicznych i anatomopatologicznych u pacjentów z chorobami atopowymi. Wcześniejsze obserwacje poczynione w naszej Klinice również zwracały uwagę na nieczęste występowanie zawału serca u chorych na astmę oskrzelową. U osób obarczonych cechami atopii opisano podwyższone stężenie heparyny we krwi, wydłużony czas krwawienia, zwolnioną agregację płytek krwi oraz opóźnioną generacją trombiny, co mogłoby chronić tych chorych przed rozwojem miażdżycy i jej powikłań. Jak dotychczas nie udzielono jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy u atopików zawał serca występuje rzadziej oraz czy ma inny przebieg niż w pozostałej populacji.

Celem niniejszej pracy było wyjaśnienie tego problemu. W szczególności, postanowiono zbadać czy w przebiegu zawału serca dochodzi do zmian stężeń IgE i innych mediatorów reakcji alergicznych w surowicy oraz czy zmiany te korelują z przebiegiem klinicznym choroby.

Obserwacje przeprowadzone u 386 chorych ze świeżym zawałem serca, wykazały charakterystyczne zmiany poziomu IgE w pierwszych trzech tygodniach choroby. U znakomitej większości pacjentów ob-

serwowany był statystycznie znamiennej wzrost poziomu IgE w kolejnych dniach zawału; osiągał on szczyt w siódmej dobie. Następnie, wartości IgE stopniowo wracały do stanu wyjściowego. Takie zachowanie się IgE kontrastowało z pozostałymi immunoglobulinami surowicy, których stężenia nie wykazywały istotnych zmian w przebiegu świeżego zawału serca. U chorych z ostrą niewydolnością wieńcową bez zmiany ogniskowej, również nie stwierdzano różnicy w poziomach IgE. Charakterystycznym zmianom stężeń surowiczej IgE towarzyszył wzrost liczby eozynofili, ECP, składowych dopełniacza C3c, C4. Żaden z tych parametrów nie wykazywał jednak wyraźnej korelacji z IgE. Spośród badanych wyodrębniono grupę 55 chorych, u których w trakcie ostrej fazy zawału serca doszło do nagłego zatrzymania krążenia (NZK). U tych pacjentów średnie wartości IgE w pierwszej dobie zawału były znamiennej niższe ($p = 0.0003$) w porównaniu z pozostałymi chorymi bez NZK. Ponadto pacjenci z wysokimi wyjściowymi poziomami IgE charakteryzowali się mniejszą liczbą powikłań w postaci niewydolności krążenia ($p < 0.05$). Dane te wskazywać mogą na "ochronną" rolę immunoglobuliny E w klinicznym przebiegu zawału. Pomimo iż dokładna przyczyna tych zjawisk nie jest poznana, można przypuszczać, że wzrost IgE jest spowodowany immunologiczną odpowiedzią przeciwko martwiczej tkance mięśnia serca, bądź wynikiem niealergicznego wzrostu na skutek uwalnianych z zakrzepu oraz otaczających komórek substancji humoralnych. W pierwszym przypadku wczesna synteza IgE miałaby być stymulowana przez interleukinę 4 (IL-4) - uwalnianą z limfocytów pomocniczych T. W myśl drugiej koncepcji, główną rolę odgrywałyby czynnik aktywujący krwinki płytkowe (PAF) - nasilający syntezę IgE w limfocytach B. Możliwe, że wczesny wzrost IgE w wyniku przedstawionych powyżej mechanizmów aktywuje mastocyty, które uwalniają szereg mediatorów chemicznych. Podobne zjawisko zachodzić może w przypadku eozynofili, posiadających na swej powierzchni receptory dla IgE i stanowiących kolejne źródło uwalnianych czynników. Niektóre

z tych mediatorów mogą wywierać korzystny lokalny wpływ na przebieg organizacji i ukrwienia zmiany zawałowej mięśnia sercowego.

U pacjentów, którzy przebyli wcześniej epizody zawałowe tempo narastania IgE było większe. Można sądzić, że jest to wywołane szybszą odpowiedzią immunologiczną organizmu na powtórny kontakt z uwalnianymi antygenami mięśnia sercowego. Również u chorych leczonych streptokinazą, IgE narastało szybciej, co najprawdopodobniej jest przejawem dodatkowej mobilizacji układu immunologicznego po podaniu znacznych ilości obcogatunkowego białka.

Z przeprowadzonych badań nie wynika aby atopia była związana z zawałem, lub co więcej, usposabiała do niego, gdyż u chorych którzy przebyli zawał serca, stwierdza się cechy atopii z tą samą częstością jak u innych pacjentów.

Jednak wyniki badań wyraźnie wskazują, że chorzy z wysokimi wartościami IgE są chronieni przed wystąpieniem nagłej śmierci sercowej oraz ciężkich objawów niewydolności krążenia w przebiegu zawału serca.

Jak dotąd, brak jest zwiastunów zwiększonego ryzyka wystąpienia NZK po dokonaniu się zawału. Przeprowadzone badania zdają się wskazywać na znaczenie w tym względzie immunoglobuliny E.

Trudno jednak przypuszczać, aby stężenie IgE było jedynym, czy też najważniejszym czynnikiem determinującym wystąpienie migotania komór. Dlatego też poszukiwanie innych, przypuszczalnych czynników i ich ewentualny związek z surowiczą IgE wydają się bardzo wskazane.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Atkinson J.B., Robinowicz M., McAlister H.A., Virmani R.: Association of eosinophils with cardiac rupture. *Human Pathol.*, 1985, 16:562.
- [2] Audera C., Roclin R., Vaillancourt R., Jakubowski J.A., Deykin D.: Altered arachidonic acid metabolism and platelet size in atopic subjects. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1988, 46: 352 - 359.
- [3] Bahna S.L., Horowitz C.A., Fiala M., Heiner D.C.: IgE response in heterophil-positive infectious mononucleosis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1978, 62: 167.
- [4] Barbee R.A., Halonen M., Lebowitz M., Burrows B.: Distribution of IgE in a community population sample: correlation with age, sex, and allergen skin test reactivity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1981, 68: 106.
- [5] Bchir F.: IgE seriques dans l'exploration allergologique par tests radioimmunologiques in vitro. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1987, 64: 447 - 453.
- [6] Biott N., Guilloux L., Guerriev G., Carron R., Ville G., Perrin-Fayolle M.: Un test simple de depistage de L'allergie respiratoire aux pneumallergenes courants. *Presse Med.*, 1988, 17: 376 - 378.
- [7] Brostoff J., Scadding G., Male D., Roitt I.M.: *Clinical immunology*. Gower Medical Publ., London 1991.
- [8] Bruce M., Clay K.L., Renz H., Gelfand E.W.: Platelet-activating factor enhances Ig production in B lymphoblastoid cell lines. *J. Immunol.*, 1990, 145: 2602 - 2607
- [9] Coca A.F., Cooke R.A.: *J. Immunol.*, 8, 163, 1923
- [10] Cookson W.O., Hopkin J.M.: Dominant inheritance of atopic immunoglobulin -E responsiveness. *Lancet*, 1988, 1: 86.

- [11] Criqui M.H., Lee E.R., Hamburger R.N., Klauber M.R., Coughlin S.: IgE and cardiovascular disease. Results from a population-based study. *Am. J. Med.*, 1987, 82: 946.
- [12] Davies A.M., Laufer A., Gery I.: Organ specificity of the circulating antibodies and immunopathological lesions in experimental animals. *Arch. Pathol.*, 1964, 78, 369.
- [13] Davies D.F., Clark A.: Increase of G-globulin in coronary heart disease. *J Atherosclerosis Res.*, 1968, 8: 724
- [14] Davies A.M., Thomas A.: Thrombosis and acute coronary-artery lesions is sudden cardiac ischemic death. *N.Engl J Med.*, 1984, 310: 1137 - 1140.
- [15] Dąbrowska B., Dąbrowski A.: Podręcznik elektrokardiografii praktycznej. P.Z.W.L. Warszawa 1993.
- [16] De Scheerder I., Vanderkerckhove J., Robbrecht J., Algoed L., De Buyzere M., De Langhe J., et al.: Post-cardiac injury syndrome and an increased humoral immune response against the major contractile proteins (actin and myosin). *Am. J. Cardiol.*, 1985, 56: 631 - 633.
- [17] DiPiro J.T., Hamilton R.G., Howdieshell T.R., Adkinson N.F., Mansberger A.R.: Total IgE in plasma is elevated after traumatic injury and is associated with sepsis syndrome. *Ann. Surg.*, 1992, 215: 460 - 465
- [18] Domaniewski J.: Immunologia zawału mięśnia serca. P.T.W. Bydgoszcz, 1969, seria B, Nr 12.
- [19] Dropiński J.: Humoralna odpowiedź immunologiczna w zawale serca. *Pol. Arch. Med. Wew.*, 1992, 87, 121.
- [20] Duc J., Peitrequin R., Pecoud A.: Value of a new screening test for respiratory allergy. *Allergy*, 1988, 43: 332 - 337.n
- [21] Ebringer A., Rosenbaum M., Pincus N., Doyle A.E.: Changes in serum immunoglobulin after myocardial infarction. *Am. J. Med.*, 1971, 30: 297.
- [22] Espinosa E., Kushner I., Kaplan M.H.: Antigenic composition of heart tissue. *Am. J. Cardiol.*, 1969, 24, 508.
- [23] Fernex M.: The mast-cell system. Its relationship to atherosclerosis, fibrosis, and eosinophils. The Williams and Wilkins Company. Baltimore 1968.

- [24] Forman M.B., Oates J.A., Robertson D., Roberts L.J., Virmani R.: Increased adventitial mast cells in a patient with coronary spasm. *N. Engl. J. Med.*, 1985, 313, 1138.
- [25] Galli S.J.: New approaches for the analysis of mast cell maturation, heterogeneity, and function. *Fed. Proc.*, 1987, 46: 1906.
- [26] Geertinger P., Sorensen H.: Complement and arteriosclerosis. *Atherosclerosis*. 1973, 18, 65.
- [27] Gergen P.J., Turkeltaub P.C., Kovar M.G.: The prevalence of allergic skin test reactivity to eight common aeroallergens in the U.S. population: results from the second National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1987, 80: 669
- [28] Ginsburg R., Bristow M.R., Kantrowitz N., Baim D.S., Harrison D.C.: Histamine provocation of clinical coronary artery spasm: implications concerning pathogenesis of variant angina. *Am. Heart. J.*, 1981, 102: 819.
- [29] Graber P.: Considerations theoriques et medicales sur le probleme des auto-anticorps. *Bull. Acad. Nat. Med. (Paris)*, 1965, 149, 22.
- [30] Hallgren R., Venge P., Cullhed I., Olsson I.: Blood eosinophils and eosinophil cationic protein after acute myocardial infarction or corticosteroid administration. *Br. J. Haematol.*, 1979. 42: 147.
- [31] Henson P.M.: Interaction of cells with immune complexes: adherence, release of constituents and tissue injury. *J. Exper. Med.*, 1971, 134, 114.
- [32] Herlitz J., Karlson B.W., Hjalmarson A.: Predictors of death and ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Coronary Artery Dis.*, 1992, 3: 651 - 658.
- [33] Jawień J., Naskalski J., Drożdż R., Piwowarska W., Drwiła B., Działkowiak A., Szczeklik A.: Humoralna odpowiedź immunologiczna na zabiegi rewaskularyzacji tętnic wieńcowych. 51 Kongres PTK Gdańsk 2-3.X.1992. Poster 6.
- [34] Jurczak W., Rysz A., Kopiński P., Podolec Z., Głuszko P.: Wstępna ocena częstości występowania atopii w jednym z krakowskich zakładów pracy. *Pol. Tyg. Lek.*, 1990, 45, 42 - 44.
- [35] Kaplan M.H.: Immunologic studies of heart tissue. *J. Immunol.*, 1963, 90, 725.

- [36] Kaplan M.H., Frengley J.D.: Autoimmunity to the heart in cardiac disease. Current concepts of the relation of autoimmunity to rheumatic fever, postcardiotomy and postinfarction syndromes and cardiomyopathies. *Am. J. Cardiol.*, 1969, 24, 459.
- [37] Keitoku M., Marumiyama Y., Takishima T.: Different histamine receptor mechanism between the proximal and distal human coronary arteries. *Circulation*, 1987, 76, (suppl.): IV - 210.
- [38] Khalife J., Capron M., Cesbron J.Y., Po-Chun Tai, Taeiman H., Prin I., Capron A.: Role of specific IgE antibodies in peroxidase (EPO) release from human eosinophils. *J. Immunol.*, 1986, 137: 1659.
- [39] Kuch J.: Badanie immunoelektroforetyczne w zawał serca. Praca doktorska Warszawa 1966.
- [40] Kuch J.: Immunoelektrophoretische untersuchung bei frischem Herzinfarkt. *Cor. et Vasa*, 1968, 10, 91.
- [41] Kuch J.: Świeży zawał serca w obrazie immunoelektroforetycznym. *Pol. Arch. Med. Wew.*, 1966, 37, 427.
- [42] Lasser E.C., Berry C., Kortman K.: Diminished atherosclerotic arterial calcifications in asthma. *Allergy*, 1987, 47, 549 - 552.
- [43] Lasser E.C., Simon R.A., Lyon S.G., Hamblin A.E., Stein R.: Heparin-like anticoagulants in asthma. *Allergy*, 1987, 42: 619 - 625.
- [44] Maisch B.: Autoreactivity to the Cardiac Myocyte, Connective Tissue and the Extracellular Matrix in Heart Disease and Postcardiac Injury. *Springer Semin. Immunopathol.*, 1989, 11, 369.
- [45] Merrett J., Merrett T.G.: Phadiatop-a novel IgE antibody screening test. *Clinical Allergy*, 1987 17: 409 - 416.
- [46] Pecoud A.: Revue des methodes diagnostiques en allergie. *Schweiz Med. Wochenschr.*, 1987, 117: 252 - 255
- [47] Pene J.: Regulatory role of cytokines and CD23 in the human IgE antibody synthesis. *Int. Arch. Allerg. Appl. Immunol.*, 1989, 90: 32 - 40.
- [48] Roitt I., Brostoff J., Male D.: *Immunology*. London, 1985, Churchill Livingstone.

- [49] Sandford A.J., Shirakawa T., Moffatt M.F., Daniels S.E., Ra C., Faux J.A., Young R.P., Nakamura Y., Lathrop G.M., Cookson WOCM., Hopkin J.M.: Localization of atopy and β subunit of high-affinity IgE receptor (FcRI) on chromosome 11q. *Lancet*, 1993, 341: 332 - 334.
- [50] Schoen F.J.: Cardiac pathology in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 80: 458.
- [51] Siegel S.C.: History of asthma deaths from antiquity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1987, 80: 458.
- [52] Szczeklik A.: Analgesics, allergy and asthma. *Drugs*, 1986, 32(suppl.4): 148.
- [53] Szczeklik A.: Serum immunoglobulin E after myocardial infarction. *Circulation*, 1989, 80: 419.
- [54] Szczeklik A., Dropiński J., Góra P.: Serum IgE and sudden cardiac arrest in myocardial infarction. *Coronary Artery Disease* - w druku.
- [55] Szczeklik E., Hano J., Janiakowa A., Potoczek S., Orzechowska K.: Serum histamine and indices of blood coagulation and fibrinolysis in shock due to myocardial infarction. *Kardiolog. Pol.*, 1961, 4: 1.
- [56] Szczeklik A., Krzanowski M., Góra P., Radwan J.: Antiplatelet drugs and generation of thrombin in clotting blood. *Blood*, 1992, 80: 2006 - 2011.
- [57] Szczeklik E., Pyziol A., Gałązkowa Z.: Relations entre les heparinocytes et la lipoproteinémie dans l'infarctus du myocarde. *Cor Vasa*, 1966, 8: 34.
- [58] Szczeklik A., Nizankowski R., Mruk J.: Myocardial infarction in status asthmaticus. *Lancet*, 1977, 1: 658.
- [59] Szczeklik A., Schmitz-Schumann M., Krzanowski M. and Virchow C.: Delayed generation of thrombin in clotting blood atopic patients with hayfever and asthma. *Clinical and Experimental Allergy*, 1991, Vol. 21, 411 - 415.
- [60] Szczeklik A., Śladek K., Szczurba A., Dropiński J.: Serum immunoglobulin E response to myocardial infarction. *Circulation*, 1988, 77: 1245 - 1249.
- [61] Takekawa H., Miyamoto K., Yamaguchi E., Munakata M., Kawakami Y.: Acute rise in serum immunoglobulin E concentration in pulmonary thromboembolism. *Chest.*, 1993, 104: 61 - 64.

- [62] Tanizaki Y., Sudo M., Ono H., Shioda Y., Matsuka Y., Tada S., Takahashi K., Kimura I.: Plasma concentration of heparin and its metabolism in bronchial asthma. *Jpn. J. Allergol.*, 1987, 32: 343 - 347.
- [63] Taytard A., Guenard H., Viullemin L., Bouvot J.L., Vrgeret J., Ducassou D., Piquet Y., Freour P.: Platelet kinetics in stable atopic asthmatic patients. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986, 134: 983 - 985.
- [64] Zetterström O., Johansson SGO.: IgE concentrations measured by PRIST in serum of healthy adults and in patients with respiratory allergy. A diagnostic approach. *Allergy*, 1981, 36: 537