

myokardu. Chronický zánět i mírného stupně (např. dle elevace hladin C reaktivního proteinu měřeného vysoce senzitivní metodou (dále hs-CRP) prospektivně zvyšuje riziko aterosklerotických komplikací a doplňuje prognostickou informaci tradičních rizikových faktorů. Zánět a elevace zánětlivých markerů doprovází také srdeční selhání a jejich zvýšení je spojeno s horší prognózou (5–7). Některé léčebné postupy redukující zánět prokazatelně v recentních studiích kardiiovaskulární riziko snižují, jejich popis a hodnocení je hlavním předmětem tohoto sdělení. Popis zánětlivých a imunitních patofyziologických procesů je pouze ilustrativní a vzhledem ke složitosti problematiky a často i rozpornosti a neurčitosti dosavadních poznatků nutně fragmentární. Mnoho imunologických studií, vycházejících často ze studií na pokusných zvířatech, ve snaze zdůraznit význam zjištěných nálezů, dochází k pleiotropii výkladu a klinicky nejednoznačným závěrům. Pro klinika jsou pak základním vodítkem výsledky klinických studií, ty se však dosud zásadněji nepromítly do klinických doporučení.

## Zánět a imunitní procesy, jejich markery, vztah k metabolismu lipidů

Zánětlivé procesy a imunitní odpověď organismu představují nesmírně složitý, mnohotvárný a dynamický systém. Do jisté míry lze odlišit primární (adaptivní imunitní) odpověď, kterou organismus odpovídá na setkání s novou noxou (příkladem může být vakcinace) a rozvinutou vrozenou (inální) autoimunní odpověď, která je v procesu aterogeneze zásadní. Vedle akcelerace aterogeneze mohou některé adaptivní a inální imunitní mechanismy, respektive jejich fáze, aterogenezi naopak brzdit. Vývoj od adaptivní imunitní reakce k proaterogenním autoimunitním procesům probíhá cestou tvorby specifických protilátek proti antigenům a cestou diferenciaci původně ateroprotektivních T regulativních buněk, které dále aktivují B buňky (posun od B1 k B2) nebo se transformují v efektorové T buňky s posunem k tvorbě prozánětlivých cytokinů (2).

Cytokiny jsou menší signální proteiny, účastní se imunitní odpovědi. Jsou produkovány buňkami imunitního systému (makrofágy, T lymfocyty atp.), navozují např. rychlé dělení a diferenciaci určitých typů buněk, které se účastní boje proti patogenům, případně další rysy imunitní obrany. Existují i membránové formy některých cytokinů. Ty jsou zakotveny v cytoplazmatické membráně. Za membránové cytokiny můžeme považovat i některé signalizační povrchové proteiny.

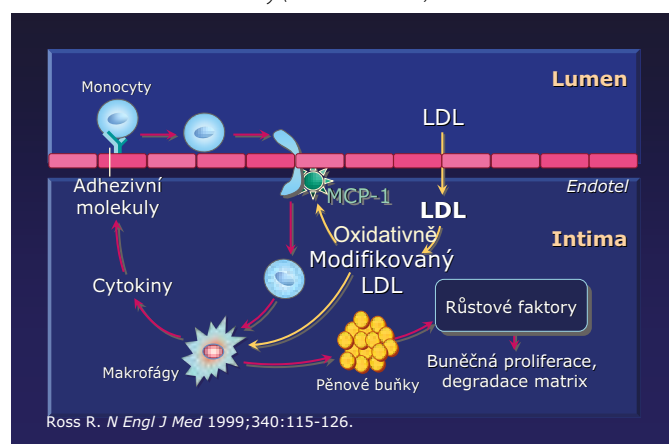
Membránové cytokiny působí na rozdíl od ostatních výrazně lokálně. Specifické cytokiny mohou být ateroprotektivní (IL 4, IL10) nebo proaterogenní (IL1, IL2, IL6, IL 18, TNF). Aterogenní pláty, makrofágy, tuková tkáň, ischemické poškození myokardu a další výrazně potencují tvorbu proaterogenních cytokinů.

Míru a průběh zánětu posuzujeme podle hodnot zánětlivých markerů. Nejčastěji používaným je zřejmě hs-CRP, reaktant akutní fáze a nespecifický marker zánětu. Jeho vzestup signalizuje progresi zánětu, pokles regresi, jeho přímé ovlivnění ale průběh zánětu nemění. Zvýšené hodnoty hs-CRP korelují s přítomností metabolického syndromu, inzulínové rezistence, endoteliální dysfunkce a zhoršenou fibrinolýzou (8, 9). Myeloperoxidáza je markerem zánětu a oxidativních procesů, které mohou vést k nestabilitě aterosklerotického plátu a provázejí remodelaci levé komory srdeční. Lp-LPA2 je enzym produkovaný zánětlivými buňkami (makrofágy), pomáhá hydrolyzovat oxidované fosfolipidy v LDL částicích a je specifickým markerem cévního zánětu. Koreluje se zvýšeným rizikem ICHS a CMP. Pozornost se v poslední době soustředí i na další skupinu zánětlivých markerů – na proinflamační cytokiny jako IL-1, IL-6, IL 17 A, tumor necrosis faktor alfa. Jejich zvýšené hodnoty jsou spojeny s vyšší prevalencí a horším průběhem aterosklerotických kardiiovaskulárních onemocnění. Starší markery zánětu, jako např. sedimentace erytrocytů (FW) či leukocytóza/zvýšení počtu neutrofilů nejsou v souvislosti s chronickým cévním zánětem používány.

Akumulace a oxidativní modifikace LDL částic v intimě cévní stěny iniciuje řadu zánětlivých procesů (Obr. 1) s další imunitní reakcí. Oxidované LDL částice jsou pohlcovány makrofágy, které se mění v pěnové buňky, oxidované fosfolipidy indukují zánět arteriální stěny vazbou na TLRs (toll like receptors, ze skupiny pattern recognition receptors) a spouštějí imunitní proinflamační signalizaci. Dochází k aktivaci myeloidních buněk, proliferaci makrofágů, infiltraci B a T buněk (nositelů prozánětlivých cytokinů atd). Intracelulární krystaly cholesterolu dále aktivují imunitní reakce: subset inflammasome NLRP3, exprimují se proinflamatorní cytokiny, pro-IL (interleukin)-1beta a pro-IL-18 se štěpí do aktivní formy. Postupně vzniká populace nestabilních aterosklerotických plátů, nejen jako důsledek akumulace a transformace lipidů, ale i uvedených zánětlivých a imunitních dějů (10).

Existují ale i mechanismy, kterými zánět potencuje dyslipidemii (Obr. 2). Zánět prostřednictvím cytokinů (vrozená, inální imunita)

**Obr. 1.** Proces aterosklerózy (LDL cholesterol)



**Obr. 2.** Mechanismy, kterými zánět potencuje dyslipidemii

