

momentem aterotrombózy. Jak ve fázi vlastní aterogeneze, tak při vzniku komplikující trombózy. Patofyziologický vztah probíhá na dvou úrovních. Jednak jde o chronický zánět na úrovni systému (např. chronická periodontitida, revmatoidní artritida či chronické zánětlivé střevní onemocnění typu IBD (inflammatory bowel disease), který aktivuje degenerativně proliferativní proces ústící v aterosklerotické postižení, jednak probíhající reparačně/zánětlivé pochody v tepenné stěně spolupůsobí dysfunkci endotelu, vývoj plátu a zvyšují riziko jeho eroze či ruptury s potenciálně nasedající trombózou.

Ve vývoji plátu se uplatní řada imunitně aktivních buněk, dominují buňky hladké svaloviny, makrofágy a neutrofilové. Aktivace svalových buněk systémovým či lokálním zánětlivým procesem vede k hyperprodukcii matrix a jejich přeměně na fibroblasty (fibromyocyty) či makrofágy, resp. pěnivé buňky. Posun rovnováhy od produkce nebuněčných struktur krytu plátu (kolagenních a elastických vláken) k iniciaci degračních pochodů (nekrotizace buněk, proteolýza vláknitých struktur) hraje úlohu při destabilizaci plátu. Kolonizace subendoteliálních struktur v oblasti aterosklerotické léze makrofágy potencuje negativní vliv aktivované inflamazomové kaskády. V její aktivaci hraje významnou úlohu oxidovaný či jinak modifikovaný cholesterol a jeho krystaly v subendoteliální vrstvě. Výsledný stav – uvolnění interleukiny, vazoadhezivní molekuly, chemokiny, stejně jako řada imunocytů – akceleruje vývoj vlastní léze. Imunocyty se účastní produkci řady interleukinů (zejm. IL-1 β) akcelerujících inflamazomovou kaskádu, chemokinů atrahujících další buněčné elementy a v neposlední řadě např. neutrofilové akcelerují hemostázu tvorbou neutrofilní extracelulární sítě (NET), tedy vláken rozvolněné DNA tvořící vysoce trombogenní povrch (Obr. 1) (1, 2). Byl užit méně běžný pojem „inflamazomová kaskáda“, je vhodné tento pojem alespoň základně osvětlit. Reparačně/zánětlivý proces slouží k obraně proti škodlivým faktorům a opravě vzniklých škod. K tomu slouží řada mechanismů, jedním z nich je právě inflamazomová kaskáda, tedy komplex signálních proteinů a odpovídajících receptorů, které spouští sérii dějů – od odstranění poškozených tkání apoptózou,

přes aktivaci řady buněk (včetně endotelií a imunocytů) až po vlastní reparaci novotvorbou tkáně. Klíčovými signálními proteiny jsou zde interleukiny a C-reaktivní protein či řada dalších molekul „akutní fáze“.

Vedle buněčných elementů je nutno zmínit řadu lokálních působků. Zejména ty, na které je úspěšně cílena farmakologická léčba, vedla jejich inhibice ke snížení výskytu aterotrombotických příhod. Chronickým zánětem aktivované endotelie uvolňují řadu cytokinů (zejm. interferony, interleukiny IL-1 β či IL-6 a tumor necrosis factor TNF α), chemokinů a vazoadhezivních molekul (zejm. E-selektin a P-selektin, monocyty chemoatraktivující protein MCP-1 či intercelulární adhezivní molekula ICAM-1 a vaskulární adhezivní molekula VCAM-1) účastnících se v rámci inflamazomové kaskády. Konkrétně přitahují monocyty do oblasti léze, kde umožňují jejich zrání a přeměnu na makrofágy a stimulují invazi dalších imunocytů do subendoteliálních prostor (3).

Jak je patrné, zánětlivě/reparační děj hraje významnou úlohu v patofyziologii řady cévních onemocnění. Zvýšením prostupnosti pro buněčné i nebuněčné elementy (zejm. imunocyty a lipoproteiny typu LDL) akceleruje tvorbu aterosklerotických lézí. Uvolněním metaloproteáz z monocyty/makrofágů se účastní na jejich destabilizaci a aktivaci protrombotických pochodů. V neposlední řadě inhibicí fibrinolýzy se zvyšuje riziko trombotické okluze.

Jak významný je vztah mezi přítomností chronického zánětu a rizikem aterotrombotické příhody?

Celá plejáda chronických onemocnění provázených aktivací reparačně/zánětlivého procesu je spojována s významně vyšším výskytem vaskulárních chorob, nejen na bázi aterotrombózy, ale konsensus expertů konstatuje také vyšší výskyt fibrilace síní či srdečního selhání (4). To platí zejména pro periodontitidu, revmatoidní artritidu, zánětlivé střevní onemocnění (IBD) nebo také psoriázu. V databázi PUBMED lze nalézt několik tisíc článků věnovaných této problematice. Nejlépe je doložen vztah periodontitidy a aterotrombotických onemocnění v kardiovaskulární, cerebrovaskulární či periferní lokalizaci.

Obr. 1. Vztah zánětlivě reparačních pochodů k vývoji cévního postižení

