

MUNI  
MED

# Ateroskleróza

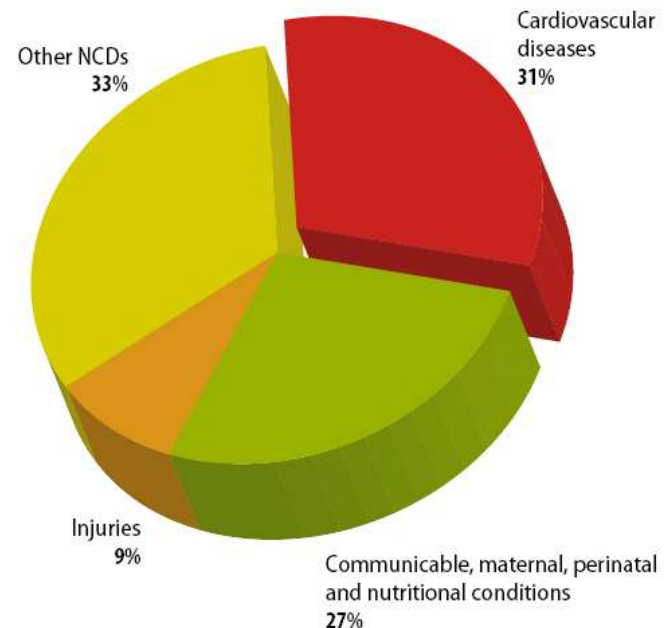
# Ateroskleróza - definice

- Athera – kaše, sclerosis – ztvrdnutí
- Jedná se o zánětlivé onemocnění cévní stěny (zejm. tepenné) charakterizované akumulací lipidů v přeměněných makrofázích – pěnových buňkách
- Vzniká tak aterosklerotický plát, který v závislosti na své stabilitě může způsobit akutní či chronickou okluzi

# Ateroskleróza - epidemiologie

- Kardiovaskulární choroby tvoří celosvětově asi 1/3 všech úmrtí (nejčastější příčina)
- V ČR a Evropě je podíl cca 1/2
- Z toho asi 80% připadá na nemoci spojené s aterosklerózou, zejména srdce a mozku
- Jedná se také o nejrozšířenější příčinu morbidity a invalidity.
- U žen nastupuje v průměru cca o 10 let později než u mužů, v celkovém součtu je incidence i úmrtnost podobná

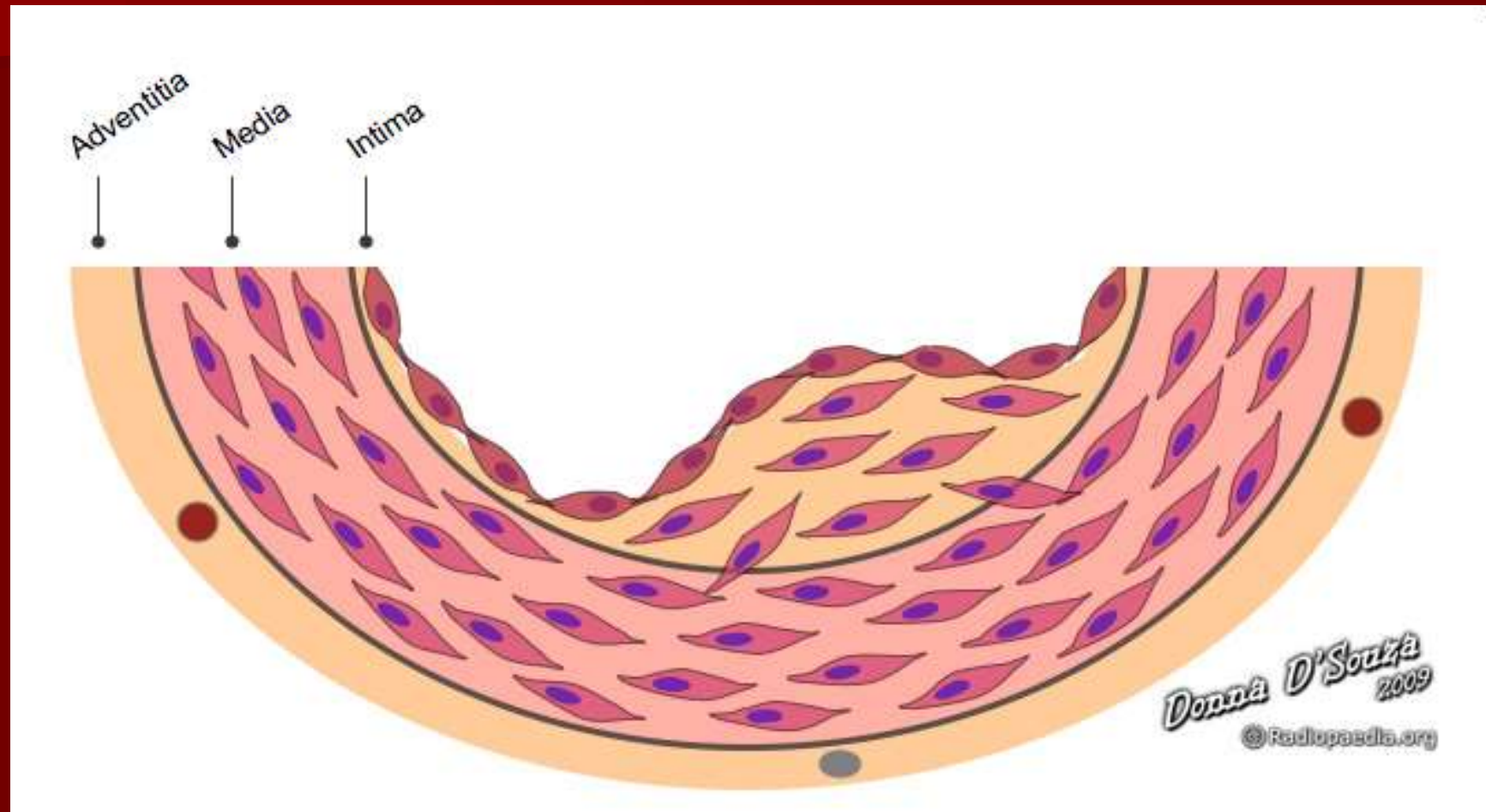
Distribution of major causes of death including CVDs (1).



# Patogeneze – úhly pohledu

- V patogenezi aterosklerózy se uplatňuje více mechanismů
  - Je tedy možné zaujmout více úhlů pohledu na aterosklerózu
- 1) „endoteliální“ („response to injury“ - zejm. snížená schopnost vasodilatace, zvýšená propustnost endotelu, zvýšená cytoadheze – protrombotické nastavení) – Russell Ross, 1973
  - 2) „(auto)imunitní“ (infiltrace subendoteliálního prostoru leukocyty, zejm. T-lymfocyty a makrofágy, převaha zánětlivých molekul a cytokinů, vychytávání oxidovaných lipoproteinů makrofágy a jejich přeměna v pěnové buňky, migrace hladkých svalových buněk, destabilizace a ruptura zaníceného aterosklerotického plátu) – Rudolf Virchow, 1856
  - 3) „lipidový“ (poškození endotelu tepen oxidovanými lipoproteinovými částicemi, zejm. LDL a remnanty VLDL či chylomikronů, propagace aterosklerózy v důsledku jejich dysfunkčních vazeb) – Nikolaj Aničkov (Anitschkow), 1913

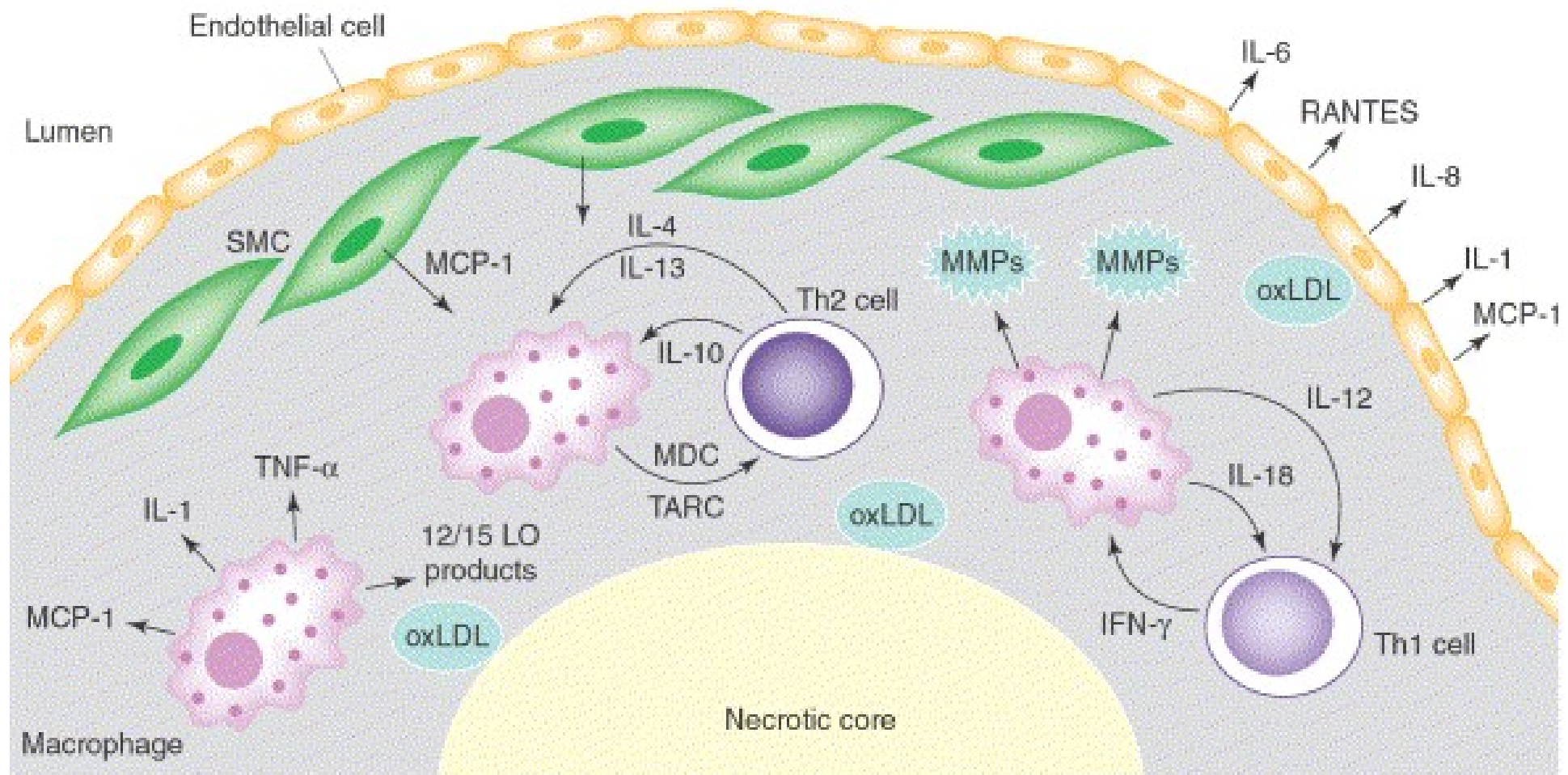
# Cévní stěna



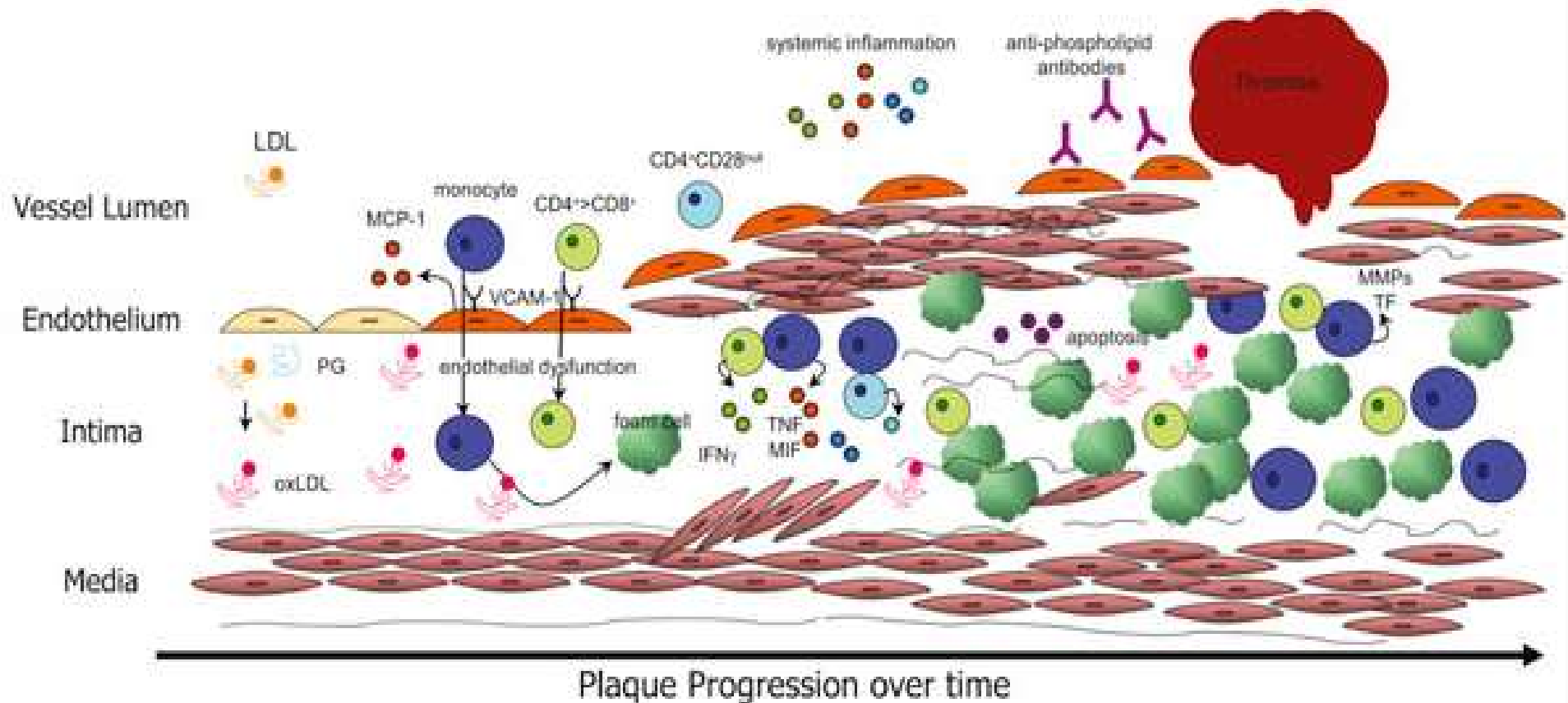
# Ad 1): endoteliální poškození a dysfunkce

- Endoteliální dysfunkce časově předchází rozvoji aterosklerózy
- Projevuje se zejména sníženou syntézou NO → vasokonstrikce, sníženou syntézou antikoagulačních faktorů (TFPI, trombomodulin)
- Dále: zvýšená exprese cytokinů a adhezivních molekul, zvýšená propustnost – „prosakování“ částic (zejm. lipoproteinů) z krve do subendoteliálního prostoru
- K poškození endotelu dochází působením následujících mechanismů:
  - 1) Mechanické namáhání při hypertenzi
  - 2) Nízké nebo proměnlivé „střížné napětí“ (shear stress) cévní stěny – určuje predilekční lokality
  - 3) Neenzymová glykace proteinů endotelu při hyperglykémii
  - 4) Složky cigaretového kouře (zejm. dehet) – zvyšují riziko aterosklerózy 3-6x, nejsilnější rizikový faktor aterosklerózy tepen dolních končetin
  - 5) Zánět o nízké intenzitě (low grade inflammation)
  - 6) Lipotoxicita – poškození oxidovanými lipoproteiny, zejm. LDL – ty pak dále pronikají do subendoteliálního prostoru

# Ad 2): úloha zánětu v ateroskleróze



# Endoteliální dysfunkce, oxLDL a záněť



Full, L. E., Ruisanchez, C., Monaco, C. (2009), 'The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus', *Arthritis Res Ther*, 11 (2), 217.



# Zánět cévní stěny

- Makrofágy v cévní stěně vychytávají poškozené (oxidované) lipoproteiny (zejm. LDL) pomocí svých „scavengerových“ (čistících) receptorů
- Tak vznikají pěnové buňky, produkující řadu zánětlivých mediátorů
- Dalším autoantigenem mohou být heat shock proteiny (Hsp 60)
- Pěnové buňky podporují migraci dalších leukocytárních populací
- Navíc dochází k migraci buněk hladké svaloviny z medie do intimy a jejich proliferaci – může vést až k okluzi cévního lumen
- Hladké svalové buňky v aterosklerotické lézi jsou oligoklonální („nádorová hypotéza“ – Benditt & Benditt, 1973), část pochází z cirkulujících prekursorů
- V patogenezi se uplatňují také T-lymfocyty – zejména typ Th1, Th17 – jejich cytokiny podporují migraci monocytů
- Naopak frakce Treg (CD25+) je antiaterogenní
- V rozvinutém aterosklerotickém plátu jsou i neutrofily

# Infekční agens asociovaná s rozvojem aterosklerózy

Chlamydia (možná kauzální úloha v cévní zánětlivé reakci – „infekční hypotéza“ – Pekka Saiku, 1992)

HIV

CMV (Cytomegalovirus)

Staphylococcus

Salmonella

Pneumococcus

Proteus

Herpes Simplex

Klebsiella

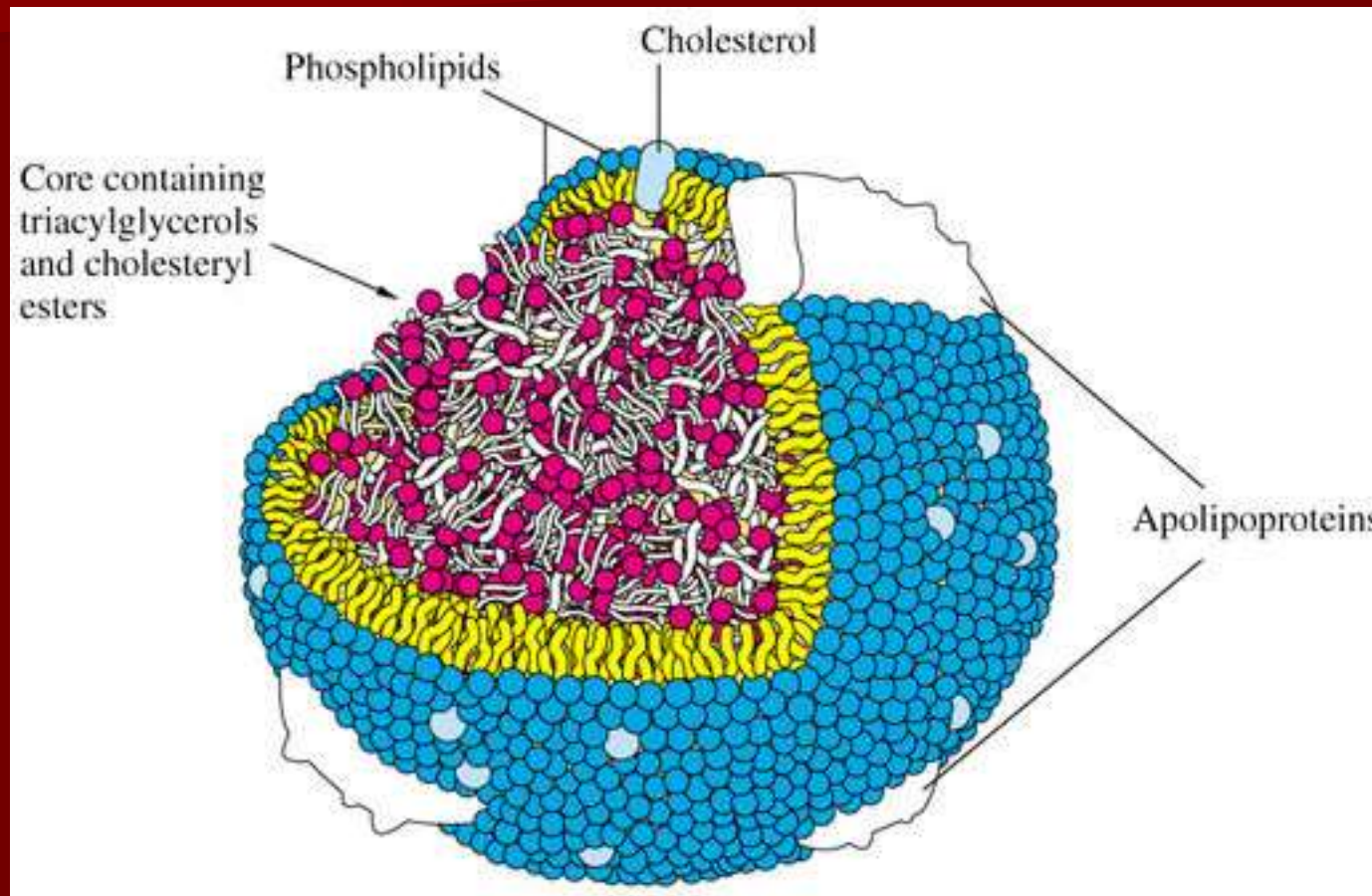
Meningococcus

Helicobacter Pylori

Hepatitis- C

Mycobacterium TB

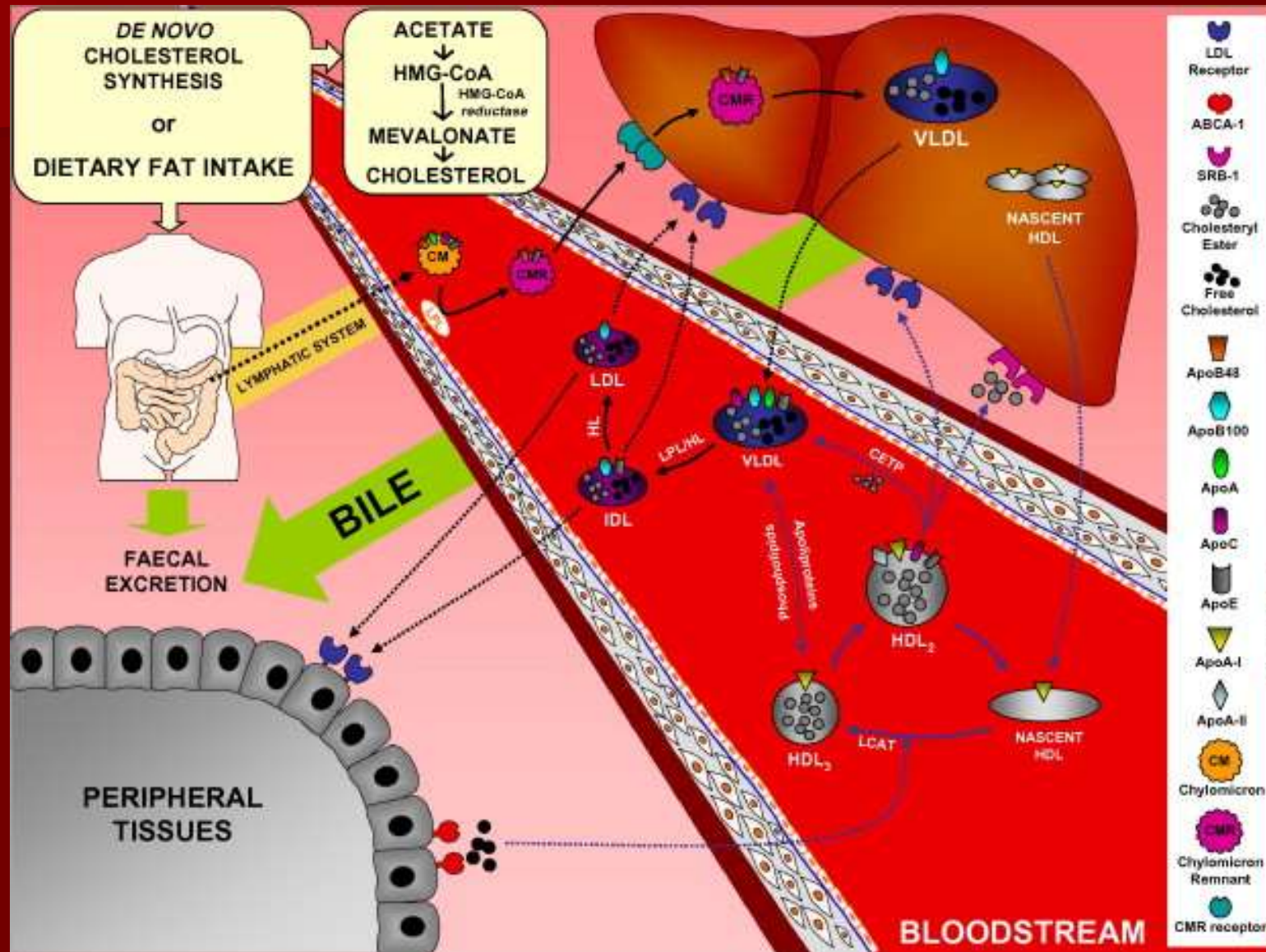
# Ad 3): poruchy lipidového metabolismu



# Frakce lipoproteinů

- Aterogenní: LDL, remnanta chylomikronů a IDL, Lp (a)
- Aterogenní modifikace (oxidace, glykace, agregace)
  - v cirkulaci
  - v subendoteliálním prostoru
- Antiaterogenní: HDL
- Mutace v apolipoproteinech, jejich receptorech a funkčně svázaných enzymech mohou zapříčinit monogenní formy aterosklerózy

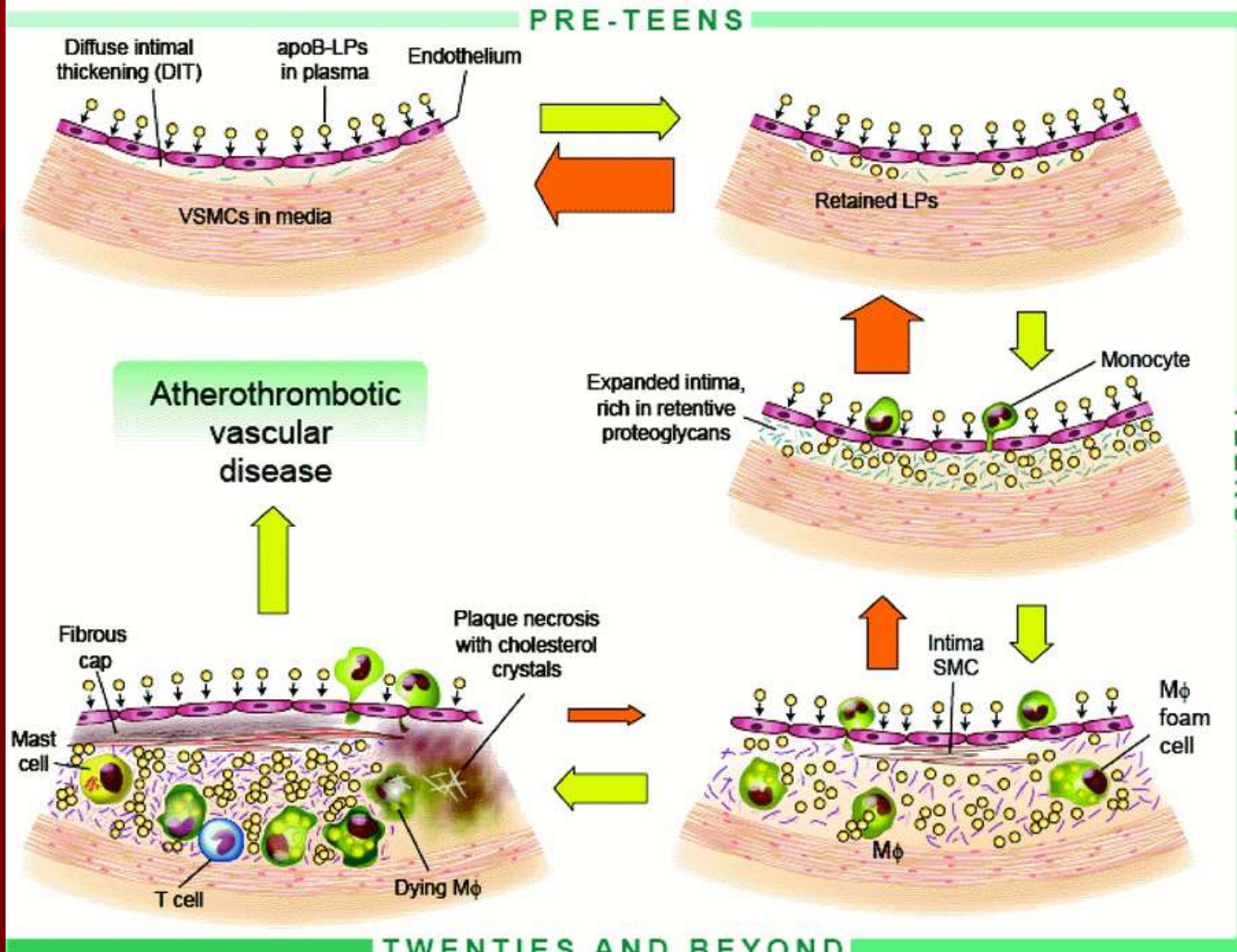
# Metabolism lipoproteinů





- Pre-lesional susceptible area of the arterial wall with diffuse intimal thickening (DIT)
- Lowering plasma apoB LPs and decreasing risk factors will prevent future vascular disease

- Early lipoprotein retention
- Lowering plasma apoB LPs and decreasing risk factors will readily promote removal of atherogenic components and prevent maladaptive responses and future disease



- Advanced responses to LP retention, including maladaptive inflammation, M $\phi$  death, and plaque necrosis
- LP retention continues to accelerate
- Lowering plasma apoB LPs and reducing risk factors can promote removal of atherogenic components and promote regression, but reversal is more difficult and prolonged, and vascular disease may still develop

- Continued responses to LP retention, e.g., M $\phi$  foam cell formation and SMC migration
- LP retention starts to accelerate
- Lowering plasma apoB LPs and other risk factors can still promote removal of atherogenic components, promote regression, and prevent further responses and future disease

- Early responses to LP retention, e.g., monocyte entry

- Lowering plasma apoB LPs and decreasing risk factors will readily promote removal of atherogenic components and prevent further responses and future disease

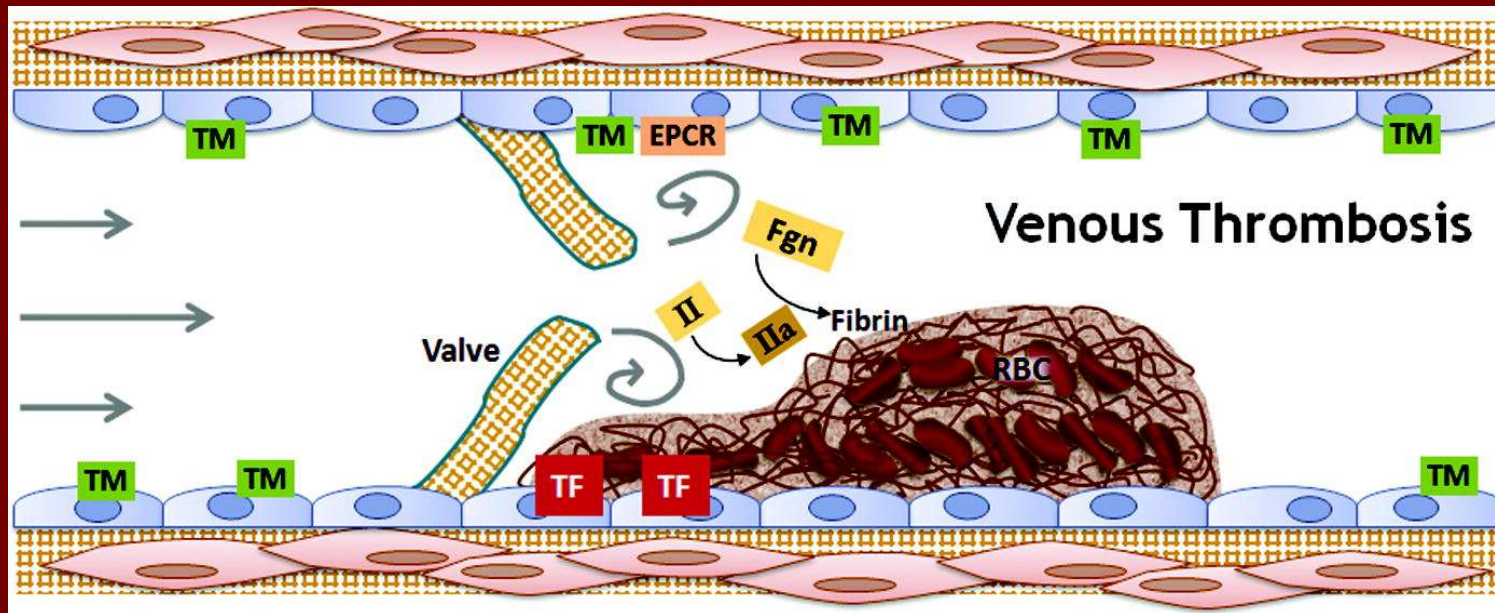
- Future strategies to prevent LP retention are likely to be most feasible up to this stage

# Stadia aterosklerózy

- iniciace
- zánět
- remodelace cévní stěny
- tvorba fibrózní čepičky
- ruptura plátu
- trombóza
- u stabilního plátu – chronická okluze

# Hyperkoagulace a trombóza

- Patologická aktivace hemostázy v cévním řečišti nebo v srdečních dutinách
- Může vést k okluzi postižené části cévního řečiště a/nebo embolizaci a okluzi na vzdálených místech
- Pokud trombus vznikne v žilním systému (nejčastěji), embolizuje do plic



EPCR – endothelial protein C receptor



# Virchowova trias

## ■ Stavy vedoucí ke vzniku trombu

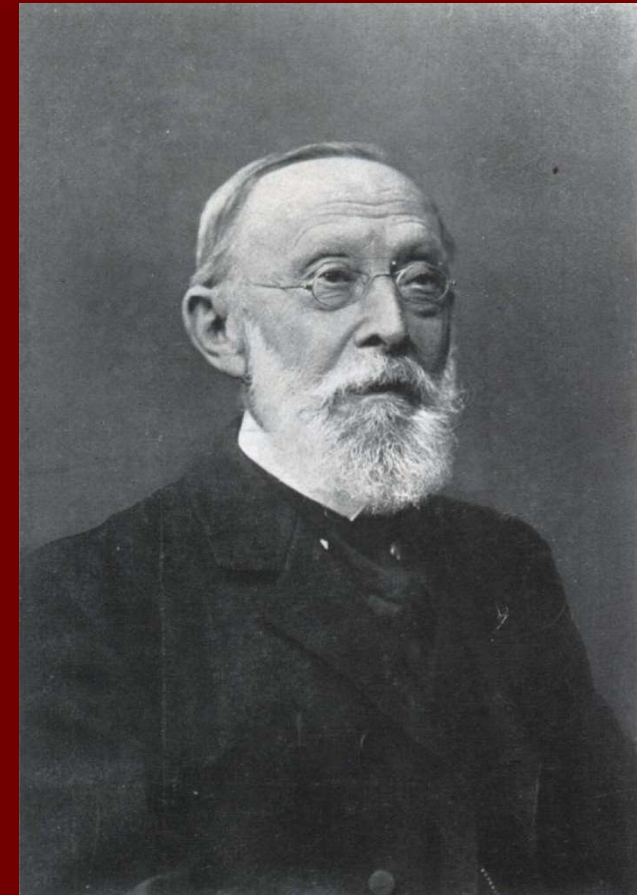
### 1) porucha toku krve

- např. stagnace při imobilizaci, fibrilace síní, srdeční selhání

### 2) porucha cévní výstelky

- např. ruptura aterosklerotického plátu, umělé povrchy, poškození endotelu - ↓trombomodulin

### 3) trombofilní stavy

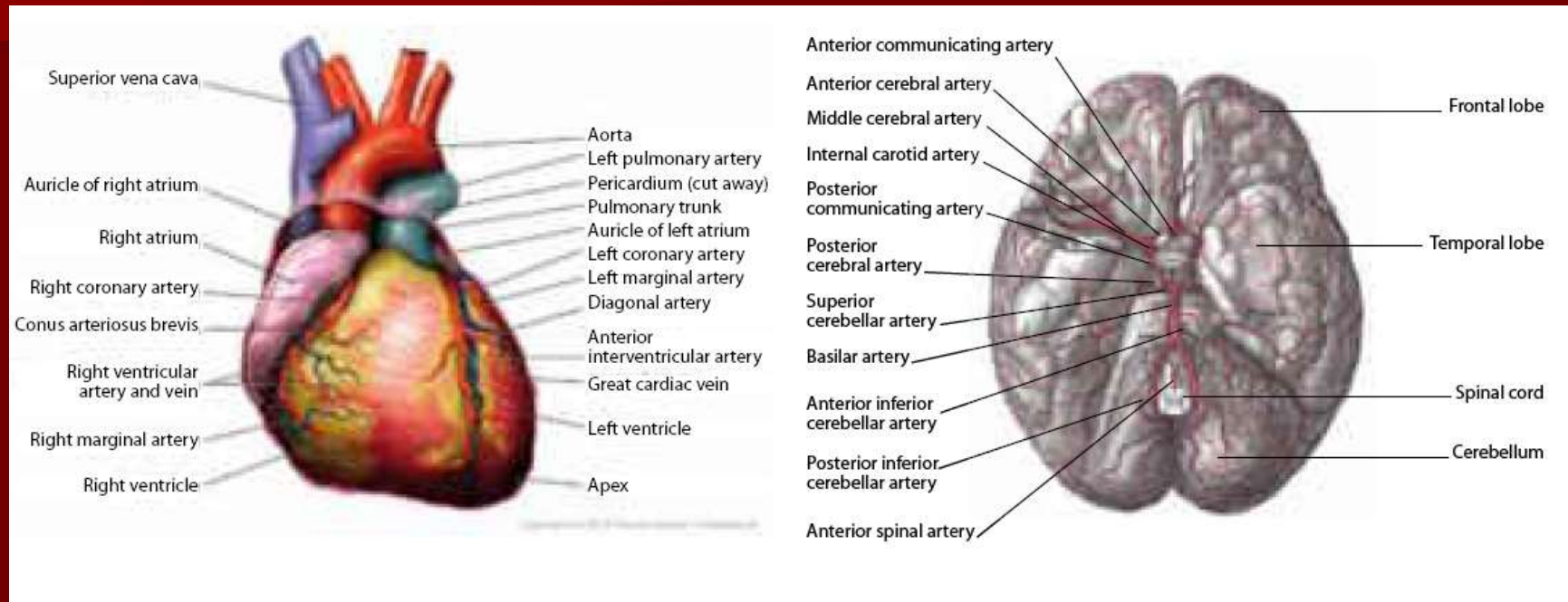


Rudolf Virchow (1821-1902),  
německý patolog a politik

# Genetika aterosklerózy

- Celková heritabilita koronární nemoci srdeční a cerebrovaskulární aterosklerózy je asi 50%
- U aterosklerózy periferních tepen méně (20-30%)
- Polygenní determinace (s výjimkou těžkých vrozených poruch lipidového metabolismu a vaskulopatií na čistě imunitním podkladě)
- „Thrifty genotype hypothesis“ – primární nastavení lidského organismu je obezitogenní a prozánětlivé (pochází z „věku moru a hladu“)
- Asi 300 kandidátních genů, běžné varianty mají malé efekty
- Genetické studie (vč. celogenomových) vysvětlují jen cca 25% z celkové heritability – obdobně u jiných komplexních chorob – co se zbytkem?

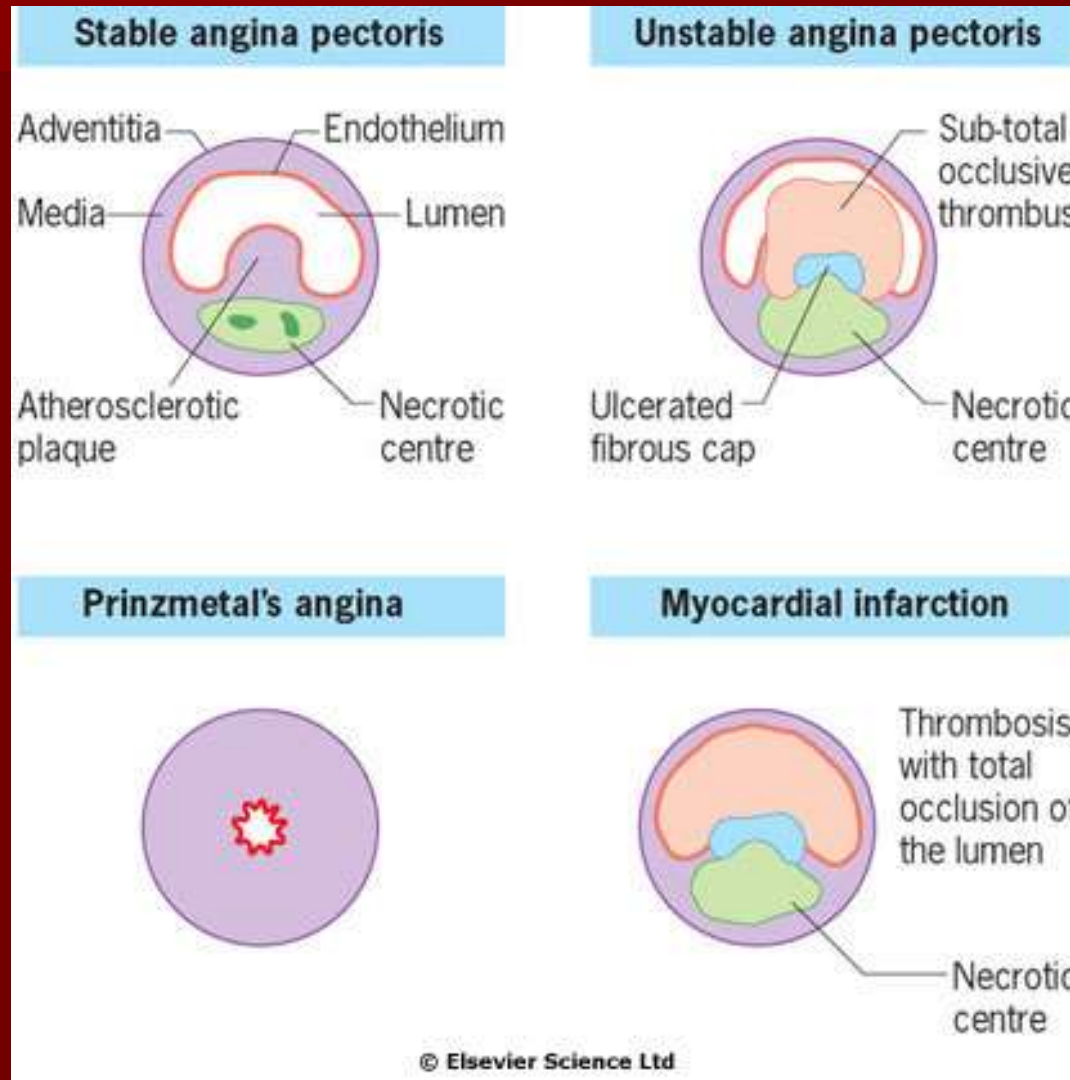
# Onemocnění spojená s aterosklerózou



Infarkt myokardu  
Ischemická choroba srdeční (s  
anginou pectoris)  
Srdeční selhání

Ischemická cévní mozková  
příhoda  
Vaskulární demence

# Formy koronární aterosklerózy:



# ICHS a COM – mortalita (WHO 2011)

Figure 27 World map showing Ischemic heart disease mortality rates (age standardized, per 100 000) (7).

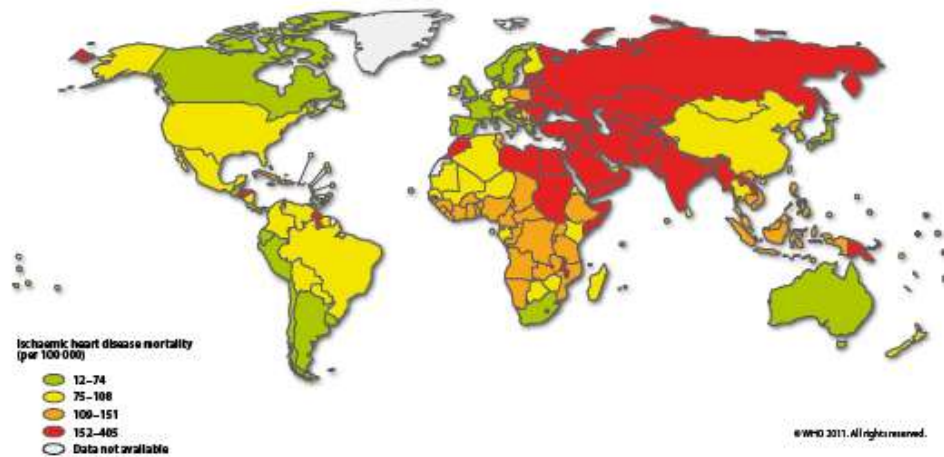
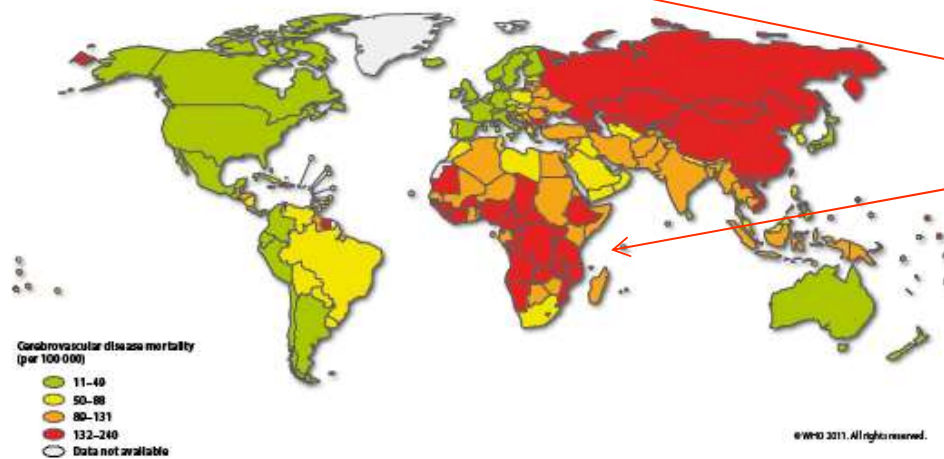
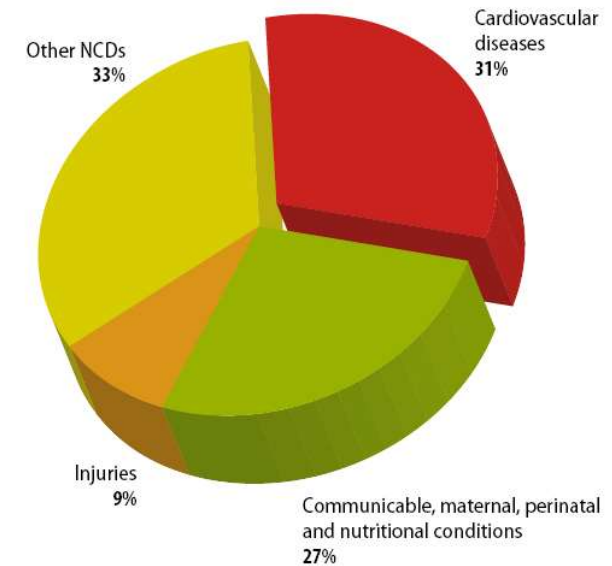


Figure 28 World map showing cerebrovascular disease mortality rates (age standardized, per 100,000) (7).



Distribution of major causes of death including CVDs (7).



Včetně hemorrhagické CMP

WHO (2011), 'World Health Organization - Global atlas on CVD prevention and control, URL: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf).

# Ischemická choroba dolních končetin

- Manifestace zpravidla bolestí při námaze (chůze, běh) – claudicatio intermittens
- Později bolest trvalá – kritická ischemie, rozvoj kožních defektů, mramorovaná kůže, gangréna



- Etiologicky významný vliv kouření a špatně kompenzovaného DM



# Další onemocnění spojená s aterosklerózou

- Renovaskulární hypertenze (unilaterální/bilaterální stenóza – Goldblattův model)
- Steal syndromy
- Infarkt střeva, ledviny, abdominální angina...

# Léčba

- Léčba rizikových faktorů (úprava životosprávy, antihypertenziva, antidiabetika)
- Systémová
  - Léčba poruch lipidového metabolismu
    - Statiny (blokují syntézu cholesterolu)
    - Ezetimib (blokuje absorpci cholesterolu)
    - Inhibitory PCSK9 (zvyšují množství LDL-R)
    - Fibráty (snižují produkci VLDL)
    - Genová terapie u monogenní dyslipidémie
  - Léčba zánětlivé odpovědi
    - Blokátory IL-1



# Léčba 2

## ■ Lokální

### – PTA – Perkutánní transluminální angioplastika

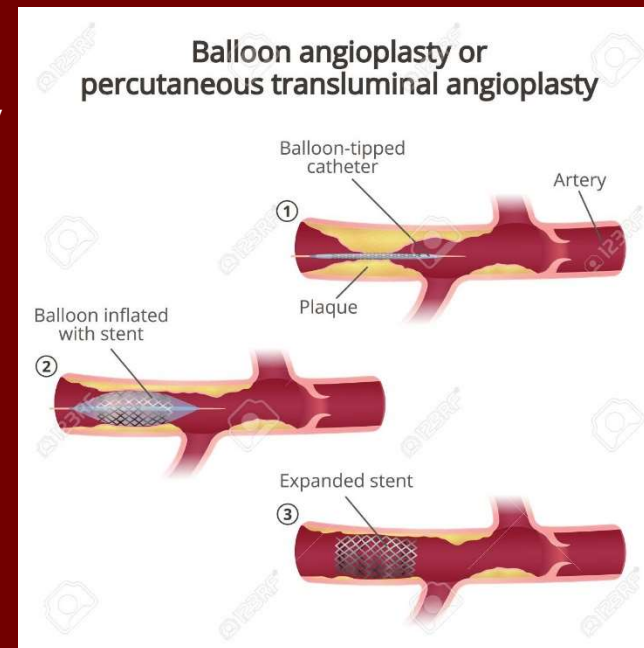
- POBA: plain old balloon angioplasty
- BMS: bare metal stent
- DES: drug-eluted stent

– potažený **cytostatikem** k  
zabránění hyperplázie neointimy  
a restenóze

- BVS: bio-vascular scaffold
- rozložitelný, menší zánětlivá  
odpověď a riziko trombózy

### – Bypass

- Arteriální
- Žilní štěp



Děkuji za pozornost