

Az atherosclerosis új rizikófaktorai

PhD dolgozat tézisei

Dr. Heltai Krisztina

2008.

Bevezetés

Az atherosclerosis és atherothrombosis a fejlett világ népbetegsége, vezető helyet foglal el a halálozási statisztikában.

Férfiaknál 45 év felett, nőknél 65 év felett a vezető halálok a cardiovascularis megbetegedés, ez Magyarországon évente 100 000 lakosra 720 keringési betegségből adódó halál van. Figyelembe véve a korai halálozást és a munkaképesség csökkenést az atherosclerotikus érbetegségek jelentős népegészségügyi tényezőt jelentenek.

Az atherosclerosis multifaktoriális betegség, a hagyományos rizikótényezőkkel - dohányzás, hypertonia, kor, nem, magas koleszterin és TG értékek, az obesitás, diabetes - csak 50%-ban magyarázhatjuk a betegség kialakulását. Ezért fordult az utóbbi évtizedekben az érdeklődés az atherosclerosis egyéb rizikótényezőinek kutatása felé.

Az atherosclerosis az elmúlt évtizedekben gyulladáson alapuló betegségnek tartjuk(58).

A betegség kialakulásában az endothelium megváltozott működése a legfontosabb tényező. Az atherosclerosis pathogenezisének alapjaként 1976-ban Ross fogalmazta meg a „response to injury” elméletet, mely szerint a folyamat kezdete az endothel dysfunkciója, sérülése, ez után alakul ki a gyulladáson alapuló folyamat(60).

Egyre több adat szól amellett is, hogy az acut coronaria syndroma kialakulásában is a lokális és systemás gyulladáson alapuló folyamatoknak van döntő szerepe(47). Az inflammációs faktorok (cytokinek, adhesions molekulák) hatására a plakk vulnérabilissá válik, a cytokinek hatására lokális vasoconstrictions folyamatok is aktiválódnak.

A gyulladáson alapuló és immunológiai folyamatok közül legtöbb bizonyíték az oxidált low density lipoprotein (oxLDL) és a heat shock proteinek szerepéről áll rendelkezésre(33,61).

A heat shock proteinek az élővilágban a baktériumoktól az emberig előforduló fehérjék melyek a sejtek integritását hivatottak biztosítani. Szerkezetük a különböző speciosekben nagy hasonlóságot mutat, a prokaryotáktól az emberig.

A bakteriális eredetű heat shock proteinek ellen a szervezetekben erős ellenanyagképződés indul meg, és ezek az ellenanyagok szintén kifejezetten cytotoxikus hatásúak.

Az eddig végzett vizsgálatok a HSP 60-65 szint, az anti HSP 60-65 ellenanyag szint és az atherosclerosis súlyosságának kapcsolatát bizonyították (67).

Mivel az atherosclerosis kialakulásában a krónikus infekciónak és az autoimmun folyamatoknak a szerepe egyre kevésbé vitatható, számos vizsgálatot terveztek annak eldöntésére, hogy a két folyamatnak együttesen milyen hatása van a tüneteket okozó, kezelendő, manifest coronaria betegség kialakulására. Ezen vizsgálatokban azt találták, hogy a Chlamydia pneumoniae ellenanyag és a HSP 60-65 ellenanyag szint együttesen emelkedet szintje a coronaria, illetve a perifériás arteriákban kialakuló atherosclerosis rizikóját jelentősen emeli (28,10).

A CRP-t hagyományosan aspecifikus gyulladási markerként tartjuk számon. Amellett, hogy a gyulladási állapot jelzője és így a gyulladási eltérésnek tartott atherosclerotikus folyamat jellemző paramétere, önmagában a megindult atherosclerotikus folyamat további progresszióját okozhatja.

A fokozott mértékben termelődő citokinek és adhéziós molekulák visszahatva fokozzák a májban a CRP (mint acut fázis fehérje) termelődését, majd „circulus vitiosus”-ként a CRP maga is képes az aktivált endothel sejtek ICAM, VCAM, IL 6, E-selectin képzését fokozni, ami a betegség progresszióját okozhatja (17, 55, 65).

A CRP koncentráció meghatározás metodikájának továbbfejlesztésével lehetővé vált a pontos mérés alacsony koncentrációjú tartományban is. Ez tette lehetővé annak a felismerését, hogy emelkedett CRP szint esetén általában az atherosclerotikus érbetegség és a coronaria betegség súlyossága fokozódik, ezért ma már a CRP szintet a kardiovasculáris betegségek rizikófaktorának tartjuk, bár ennek a mechanizmusa nem tisztázott(65).

Az irodalom egységes abban, hogy az emelkedett CRP és HDL Cholesterineszterin szint együttesen ma az atherosclerotikus érbetegség egyik legerősebb rizikó tényezőjének számít(17).

Számos adat szól amellett, hogy a krónikus infekció és az atherosclerosis progressziója között összefüggés áll fenn.

Az elmúlt években a kutatások célja a krónikus infekció és az atherosclerotikus érbetegségek közötti ok-okozati kapcsolat kimutatása volt. Ezen vizsgálatok 5 csoportba oszthatóak (61):

1. Seroepidemiológiai vizsgálatok,

2. Állatkísérletes és humán pathológiai vizsgálatok, melynek során atherosclerotikus leziókból megpróbálják kimutatni vagy magát a kórokozót (elektronmikroskóppal, vagy tenyésztéssel) vagy annak jellegzetes sejtkomponenseit (immunhistokémia, PCR).

3. A kórokozók által elindított lehetséges mechanizmusok, elsősorban molekuláris változások vizsgálata in vitro körülmények között fertőzött sejtekben.

4. Állatkísérletes vizsgálatok, melyek annak felderítésére irányulnak, hogy a kórokozók elindíthatják-e, illetve fokozhatják-e az atherosclerotikus folyamatot, valamint, hogy a fertőzött állatok antibiotikum kezelésével ezen változások megelőzhetőek vagy megállíthatóak-e?

5. Klinikai vizsgálatok érbeteg, illetve coronaria beteg embereken, melyek során az antibiotikum kezelés hatását vizsgálják az érbetegség progressziójára, a következő coronaria történések kialakulására(62).

Az atherosclerosis pathogenésisében „gyanúba kerülő” kórokozók a vírusok és a baktériumok köréből kerültek ki. A legtöbbet vizsgált kórokozó *Chlamydiae pneumoniae*.

Több retrospektív seroepidemiológiai vizsgálat (13, 18, 37) eredményeinek összesítése kezdetben egybehangzóan azt mutatta, hogy a *C. pneumoniae* seropozitivitás legalább kétszeresére növeli a coronariabetegség rizikóját a seronegatív kontrollokhoz képest. Ma már általános vélemény, hogy a seroepidemiológiai vizsgálatok értékelésénél több tényezőt és módszertani hiányosságot kell figyelembe vennünk. A seroepidemiológiai vizsgálati módszer mai tudásunk szerint nem alkalmas az infekció etiológiájának bizonyítására, de alapvető jelentőségűnek kell tekinteni ezt a megközelítést, mert felhívta a figyelmet az összefüggés lehetőségére és klinikai konzekvenciáira.

C. pneumoniae-et több módszerrel lehet kimutatni az atherosclerotikus szövetmintákból. Megfigyelhetik a baktérium partikulákat elektronmikroszkópos vizsgálattal, meghatározhatják a kórokozó antigénjeit immunhistokémiai módszerekkel, és kimutathatják a baktérium DNS-t in-situ hybridizációval, vagy PCR módszerrel az atheromából.

A *Chlamydia pneumoniae* képes az atherosclerosis szempontjából releváns sejtek (monocyta, macrophag, endotheliális sejt, érfali simaizomsejt) megfertőzésére és elősegíti azokat a változásokat, melyek az atherotrombosis progresszióját, okozzák.

A *Chlamydia pneumoniae* direct és indirect hatásokkal károsítja az érfalat.

Az infekció direkt hatásának tulajdonítható az artériák falában a simaizom proliferáció, valamint az endothel sérülése, mely endotoxin felszabadulással, hypercoagulabilitással jár(13). Az indirekt hatások összességéként olyan molekuláris folyamatok alakulnak ki, melynek következtében gyulladási cytokinok, adhesions molekulák, modifikált LDL molekulák termelődnek, ezen molekulák cytotoxikus hatásával együtt.

Számos experimentális vizsgálat történt, mely a Koch féle posztulátumok alapján bizonyítani tudta, a *C. pneumoniae*-nek mint patogénnek a szerepét az atherosclerosisban.

A bizonyítékok, hogy a *C. pneumoniae* fertőzés képes fokozni az atherosclerosis klinikai vizsgálatok sorát indította el, melyben antibiotikum kezelést alkalmaztak coronaria beteg embereken és vizsgálták a coronaria történések változását, valamint a sekunder prevenció lehetőségét.

2005-ben a JAMA-ban jelent meg egy közlemény mely a randomizált, kontrollált vizsgálatok metaanalízisének eredményét ismertette. 1996 és 2005 között 110 vizsgálatot végeztek, ebből 11 felelt meg a kontrollált, randomizált vizsgálat kritériumainak. A 11 vizsgálatban összesen 19 217 beteg került bevonásra. Hét tanulmány acut coronaria syndromás, 4 stabil coronaria betegeket vizsgált, a kezeléshez használt antibiotikumok roxithromycin, azithromycin, és clarithromycin voltak. A kezelt és nem kezelt csoportban sem a mortalitásban (4,6% vs. 4,7%), sem a myocardialis infarctusban (5,0% vs. 5,4%), sem a kombinált végpontnak meghatározott instabil angina és myocardialis infarctusban (9,2% vs. 9,6%) nem volt különbség.

Mai tudásunk szerint ennek megfelelően az antibiotikum kezelés nem indokolt a coronaria betegség egyik formájában sem a coronariák kezelésére(5).

Zhu és munkatársainak legújabb elképzelése szerint az atherotrombosis pathogenézisében az addig a betegre ért fertőzések összességének van szerepe, nem egy kórokozó által előidézett változásnak. Ez az „összesített pathogén terhelés” elmélete. Az „összesített pathogén terhelés” elmélete szerint tehát a kórokozók által előidézett krónikus infekciók összessége növeli a gyulladási válasz fokozódásán keresztül az atherotrombosis kialakulásának rizikóját(71).

CÉLIKITÚZÉS

Az 1997. és 2004. között folytatott vizsgálataimban az atherosclerosis kialakulása és az infekciók valamint az autoimmun folyamatok összefüggéseit kerestem, vizsgálva ezzel az atherosclerosis esetleges új rizikófaktorait és ezek egymáshoz való viszonyát.

A 7 éves periódus alatt – igen gyors tempóban – a problémafelvetés egyre szélesebb körű lett, új és új szempontok kerültek előtérbe, amit igyekeztem követni, ennek megfelelően vizsgálataim meglehetősen sokszínűek, és az atherosclerosis pathogenesis különböző aspektusainak tisztázásához kívántak hozzájárulni.

A továbbiakban, vizsgálataim egymástól jelentősen különböző aspektusa és metodikája miatt a vizsgálati módszereket és eredményeket a -szokásostól eltérően-, a jobb áttekinthetőség kedvéért együtt kívánom tárgyalni.

1. Vizsgálat:

Célkitűzés:

A első vizsgálat célkitűzése az volt, hogy megvizsgáljuk, milyen az összefüggés Magyarországon a szívbeteg populációban a Chlamydia pneumoniae ellenes ellenanyag szint és a coronaria betegség előfordulása között.

Beteganyag és módszer:

A vizsgálatot prospektív, összehasonlító vizsgálatnak terveztük. A vizsgálati csoportba 56 coronaria beteg került. A kontroll csoportot 59 egyéb szívbetegségben (tehát nem ISZB-ben) szenvedő beteg alkotta (pl.: nem ischaemiás dilatativ cardiomyopathia, billentyű betegség, ritmuszavar, hypertonia).

Regisztráltuk és összehasonlítottuk a klasszikus ISZB rizikófaktorok (testsúly, dohányzás, RR, szérum koleszterin szint, vércukor) alakulását és a társbetegségek gyakoriságát is. Chlamydia pneumoniae specifikus IgA és IgG antitest titer meghatározását 1/16-től 1/4096-ig tartó hígításban, immunofluoreszcenciás módszerrel végeztük.

Eredmények:

Összefoglalva megállapítottuk, hogy a coronaria betegekben talált magasabb Chlamydia pneumoniae ellenes ellenanyag szint (magas hígításban pozitív ellenanyag szintet találtunk a coronaria betegek 64%-ban, míg a kontroll csoportnál ez csak 42% volt) arra

utal, hogy az ellenanyag jelenléte a coronaria betegség rizikófaktora.

A coronaria beteg csoportban az egyéb szivbetegségben szenvedőkhöz képest magasabb koleszterin szintet (6,1mmol/l vs. 5,7 mmol/l) találtunk annak ellenére, hogy a coronaria betegek között jóval nagyobb arányban használtak koleszterin csökkentő gyógyszert. A coronaria betegség felfedezésekor (a koleszterin csökkentő gyógyszer szedése előtt) a betegek koleszterin szintje számíthatóan még magasabb volt, mint az általunk mért koleszterin érték, és ennek a magas koleszterin értéknek nyilvánvalóan szerepe volt a manifest coronaria betegség kialakulásában.

Azt, hogy magas C. pneumoniae ellenes IgG titer esetén magasabb koleszterin értékeket találtunk, annak következményének tartjuk, hogy mindkét paraméter a coronária betegség rizikófaktora. Értelemszerűen coronaria betegség esetén mindkét paraméter magasabb értékeit találjuk, ennek következtében az egész vizsgált populációt. nézve több coronaria beteget találunk a magas koleszterin és ellenanyag szinttel rendelkező csoportban , mint ezen értékek alacsony volta esetén. Ezenkívül a C. pneumoniae ellenes ellenanyag által előidézett molekuláris változások önmagukban kedvezőtlenül befolyásolják a lipid profilt. Így a két folyamat külön külön is, de egymással összekapcsolodva is, a coronaria betegség kialakulásának esélyét növeli.

2. vizsgálat:

Célkitűzés:

Ebben a vizsgálatban arra kerestük a választ, hogy gyulladásoz folyamatok és az autoimmun folyamatok együttesen milyen arányban van jelen stabil és acut coronaria betegségben, mind két faktor magas szintje hogyan befolyásolja a myocardialis infarctus és a stabil angina pectoris rizikóját.

Beteganyag :

A vizsgálatba 129 beteget vontunk be a MÁV Kh. kardiológiai Osztályának betegei közül 2001- és 2002-ben. Az 1. csoportban 40 acut myocardialis infarctus miatt kezelt, a 2. csoportba 43 effort angina (SEA) miatt kezelt beteg került. A kontroll csoport 46 betegből állt, akiknek kardiológiai betegsége nem volt.

Módszer:

Chlamydia pneumoniae ellenanyag meghatározás microimmunfluorescens(MIF) módszerrel történt. A CMV és HSV-1 ellenanyag szintet ELISA módszerrel vizsgáltuk.

A hHSP 60 és mHSP65 ellenanyag szintet ELISA szerint meghatároztuk meg. Minden statisztikai számítást az SPSS Windows 9.0 programmal végeztünk.

Eredmények:

A vizsgálat eredményeit összefoglalva megállapítottuk, hogy a vizsgált kórokozók közül csak a Chlamydia pneumoniae ellen termelt ellenanyag szintje bizonyult rizikótényezőnek mind a stabil coronaria betegség (SEA) (itt csak tendencia figyelhető meg, szignifikáns eltérés nem), mind az instabil coronária betegség (AMI) (OR:2,8 p=0,03) szempontjából. Az autoimmun folyamatokra (könnyen mérhető paraméterként) jellemző HSP ellenes ellenanyagok közül a vizsgált hHSP60 növelte az AMI (OR:4,7 p=0,012) és a mHSP65 ellen termelt ellenanyag növelte a SEA (OR:3,2 p=0,04) kialakulásának esélyét. Ha a külön külön is rizikótényezőnek talált Chlamydia pneumoniae. ellenes ellenanyag szint és a HSP ellenes ellenanyag szint együttesen jelent meg, az már több mint 10 szeresére növelte az infarctus (hHSP60 esetén) (OR: 15,5 p=0,016) , illetve a SEA (mHSP65) (OR:7,8 p=0,014) kialakulásának valószínűségét. A statisztikai számítások szerint a két ellenanyagfajta egymástól független rizikótényező. Tehát, ha az atherosclerotikus betegség progressziójában szerepet játszó krónikus fertőzés és az autoimmun folyamatok egymás mellett jelennek meg, akkor arra kell számítanunk, hogy ezek a folyamatok egymás káros hatását fokozzák, a manifest, vagy acut betegség kialakulásának valószínűségét fokozottan növelik.

3.vizsgálat:

Célkitűzés:

Ebben a vizsgálatban arra kerestük a választ, hogy a coronaria arteriákban lévő atheromás plakkot érintő durva, mechanikus hatás, a percután intervenció aktiválhatja e az atheromás plakkban vs. perzisztáló alakban lévő kórokozót, ha igen akkor ez kapcsolatban van e fokozott CRP, IL-6, hHSP60 termeléssel, illetve ezek a folyamatok befolyásolják-e a későbbi restenosis alakulását.

Beteganyag:

A vizsgálatba 28 beteget választottunk be a MÁV Kh Kardiológiai Osztályának betegei közül 2003-ban. Minden betegről vérmintát vettünk akiknek ebben az időszakban elektív PCI-je volt, és feldolgoztuk ezekből azon betegek adatait akiknek az elektív

PCI-t követően 2 és 8 hónap múlva recoronarográfia, 50%-nál nagyobb restenosis esetén rePCI történt.

Módszer:

A vizsgálati vérvétel az első, elektív PCI előtt, és utána 4 és 14 nappal történt.

A DNS-eket a vérmintából PCR technikával határoztuk meg.

A szérumban ellenanyag szinteket (HSV, HCMV, Cpn., EBV) ELISA módszerrel határoztuk meg. A HSP ellenes ellenanyag CRP és IL 6 szintet szintén ELISA módszerrel határoztuk meg.

A statisztikai számításokat a Windows SPSS 13.0 verziójával végeztük.

Eredmények:

Összefoglalva a vizsgálatot azt állapítottuk meg, hogy a PCI után 2 héttel emelkedett gyulladásos paramétereket (CRP>3 mg/l PCI előtt 46,4% -ban PCI után 85,7% p=0,002), IL-6>5 pg/ml PCI előtt 14,2%-ban PCI után 39,3%-ban p=0,042) találunk mely az eltelt idő miatt már nem magyarázható a beavatkozásra adott szervezeti akut fázis fehérje válasszal. Mivel az atherosclerotikus plakk kialakulását gyulladásos tényezők által is szabályozott folyamatnak gondoljuk, ezt a változást a plakkot ért mechanikus hatás (PCI) által előidézett, aktiválódott helyi gyulladásos folyamatnak tartjuk, mely az alapfolyamatot azután tovább rontja.

A DNS vizsgálatokkal a PCI után több (8) mintából tudtunk kimutatni kórokozó DNS-t, mint a PCI előtt (2), ez arra utal, hogy a kórokozók reaktivációja és szaporodása néhány beteg esetében bekövetkezett a PCI után, tehát az intervenció nem közömbös az atherosclerotikus plakkban lévő kórokozó szempontjából.

A restenosis és az emelkedett gyulladásos paraméterek között nem volt összefüggés, ugyanígy nem ott volt restenosis ahol a kórokozó DNS-e kimutatásra került. Ennek oka részben nyilván a restenosis mutató betegek alacsony esetszáma volt, így prognostikai következtetést nem vonhatunk le ezen adatokból.

4.vizsgálat

Célkitűzés:

Azt vizsgáltuk, hogy STEMI esetén a kiindulási CRP szint milyen kapcsolatban van a coronarográfia során talált coronária státus súlyosságával.

Beteganyag:

A Bajcsy Kórházba 2005- és 2006-ben bekerülő ST elevációs infarctus miatt felvett betegek adatait dolgoztuk fel retrospektíve, 243 betegnél a $CRP \leq 5$ mg/l volt, ez volt az 1. csoport, 204 betegnél a CRP szint 5 és 30 mg/l közé esett, ők alkották a 2. csoportot.

Módszer:

A laborvizsgálatok a kórház központi laboratóriumában történtek, standard laboratóriumi körülmények között.

A statisztikai adatfeldolgozáshoz Windows SPSS 13.0 versiót használtunk.

Eredmények:

Összefoglalva a vizsgálatot arra a következtetésre jutottunk, hogy a magas CRP szint súlyosabb coronaria státust jelez. A minden betegnél, a beválasztási kritériumoknak megfelelően meglévő thrombotikus coronaria elzáródáson kívül, magas CRP esetén szignifikánsan több betegnél találtunk 3 ér-betegséget (magas CRP:39,22%, alacsony CRP:15,64% $p=0,00001$), tehát kiterjedt coronaria eltéréseket, mint alacsony CRP esetén. Alacsony CRP érték esetén szignifikánsan több betegnek volt csak 1 ér-betegsége (magas CRP:28,9% alacsony CRP:53,9% $p=0,000001$) . Eredményeink összhangban vannak azzal a ma már elfogadottnak számító véleménnyel, hogy az emelkedett CRP szint a coronaria betegségek rizikófaktora és prognosztikus tényező is.

Megbeszélés:

Most már közel két évtizede fokozott érdeklődéssel folynak a vizsgálatok arra vonatkozóan, hogy az atherosclerosis pathogenesisében milyen szerepe van, a gyulladásos, autoimmun, infekciós folyamatoknak. Először a krónikus infekció szerepét kezdték széles körben vizsgálni.

Saját vizsgálatunkkal is kimutattuk, hogy a *Chlamydia pneumoniae* fertőzöttség nem általában a szív betegségével, hanem a coronaria betegséggel mutat kapcsolatot.

A *Chlamydia pneumoniae* fertőzés a coronaria betegség rizikó faktora a klasszikus rizikó faktorok (dohányzás, hipertonia, diabetes, magas holesterin szint, testsúly) mellett.

A bizonyítékok, hogy a *C. pneumoniae* fertőzés képes fokozni az athreogenezist klinikai vizsgálatok sorát indította el, melyben antibiotikum kezelést alkalmaztak coronaria beteg embereken és vizsgálták a coronaria történések változását. Ma már néhány nagyobb vizsgálat, valamint metaanalízis eredményeit figyelembe véve kimondhatjuk, hogy antibiotikum kezeléssel nem tudjuk befolyásolni a krónikus infekció hatását az atherosclerosis progressziójára

Az atherosclerosis ma gyulladásos betegségnek tartjuk. A gyulladásos és autoimmun folyamatok közül a heat shock prtoteinek szerepéről áll rendelkezésre a legtöbb adat.

Az eddig végzett vizsgálatokban vizsgálták az anti HSP 60-65 ellenanyag szint és az atherosclerosis súlyosságának kapcsolatát (67) és pozitív összefüggést találtak.

Saját vizsgálatunkban melyben a *Chlamydia pneumoniae* és HSP ellenes ellenanyagszint együttes emelkedésének hatását vizsgáltuk infarctusos és stabil effort anginával rendelkező, valamint a kontroll betegek között.

Eredményeink szerint a hHSP60 szint szignifikánsan magasabb volt infarctusos betegeknél, a mHSP65 szint szignifikánsan magasabb volt stabil effort anginás betegeknél, mint a kontroll csoportban, tehát a HSP ellen termelt ellenanyag a coronaria betegség kialakulásával egyértelműen kapcsolatba hozható volt.

Az anti-*Chlamydia pneumoniae* ellenanyag és anti-HSP 60 ellenanyag együttesen magas értéke szignifikánsan fokozta az AMI rizikóját, bármilyen paraméter bevonásával történt az eredmények statisztikai igazítása, az OR 12 és 21,1 között mozgott.

Anti-Chlamydia pneumoniae ellenanyag és ant-mHSP65 ellenanyag együttesen magas szintje esetén szignifikánsan emelkedett rizikónövekedést találtunk SEA tekintetében bármely értékhez végeztük az eredmények statisztikai igazítását, OR: 6,2 és 10,2 között volt.

Folytattak néhány vizsgálatot a kórokozók ellenanyagszintje és a PTCA és ezt követő restenosis kapcsolatának kiderítésére.

Az irodalom áttekintése során nem találtunk eddigi vizsgálatot amiben ki tudták mutatni a kórokozók DNS-ének nagyobb arányát intervenció után mint előtt, alapjául annak a feltételezésnek, hogy az intervenció aktivizálhatja a kórokozókat és így a későbbi kardiális eseményeket is befolyásolhatja .

Saját eredményeink szerint PCI után nagyobb arányban található a perifériás vérben Chlamydia pneumoniae és Cytomegalovirus DNS mint PCI előtt, bár az 5 párhuzamos mintából minden alkalommal csak egyben volt megtalálható a DNS, utalva ezzel a a kórokozó DNS mennyiségére. Vizsgálatunkban 2 olyan beteg (7,1%) volt, akinek PCR technikával egyik kórokozó DNS-ét kimutattuk az intervenció előtti vérmintából, míg intervenció után PCR pozitív volt a beavatkozás után 8 beteg (28,6%), utalva ezzel arra, hogy a percután intervenció során lehetőség van a kórokozók reaktivációjára és ezután atherogén folyamatok aktivizálódására.

Saját vizsgálatunkban a PCI után feltűnő mértékben emelkedett a CRP és IL-6 szint, ezek emelkedése a gyulladással összefüggő tényezők szerepét mutatja a PCI utáni folyamatokban és a restenosisban is, míg a HSP változatlan szintje arra utal, hogy a percután intervenció folyamán az autoimmun folyamatok valószínűleg nem aktivizálódnak(59).

A CRP mint acut fázis protein és a gyulladással összefüggő folyamatoknak aspecifikus markere a klinikai gyakorlatban évek óta használt paraméter. De a CRP szint nem csupán a gyulladással összefüggő betegségek markere, hanem maga a molekula az atherosclerotikus folyamat progresszióját okozhatja, mivel cytotoxikus mediátorok termelődését elősegíti(17,55,65).

Minden vizsgálat mutatott valami összefüggést a CRP szint és a betegség kialakulása illetve prognózisa között coronaria illetve perifériás érbetegségben is(16, 50).

Saját vizsgálatunkban megállapítottuk, hogy az acut coronaria syndroma leggyorsabb ellátást igénylő formájában, az ST elevációs infarctusban a kiindulási CRP szint a coronarográfia kapcsán talált coronaria státussal összefüggést mutat. Magas CRP szint

esetén az occludált éren kívül több éren találtunk szignifikáns coronária szűkületet, mint alacsony CRP esetén. Magas CRP szinthez a coronaria betegség szignifikánsan kiterjedtebb volta kapcsolódott. Ezt az aspektust legjobb tudomásunk szerint még nem vizsgálta más vizsgáló.

Következtetések és új megállapítások:

- Saját vizsgálatainkban , összhangban az irodalmi adatokkal megállapítottuk, hogy a korábbi infekciót jelző emelkedett C.pneumonia ellenes ellenanyag szint a coronaria betegség rizikótényezője.
- Az emelkedett Chlamydia pneumoniae ellenes ellenanyag szint kapcsolatban van a lipid paraméterekkel, azokat kedvezőtlenül befolyásolja, tovább súlyosbítva ezzel a coronaria betegséget.
- Az emelkedett Chlamydia pneumoniae ellenes ellenanyag szint nemcsak általában a coronaria betegségben, hanem külön-külön stabil effort anginában , és myocardialis infarctusban is szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoport értékeihez képest.
- Az emelkedett hHSP 60 szint a myocardialis infarctus rizikótényezője, míg az mHSP65 a stabil effort angina kialakulásának valószínűségét növeli.
- Az emelkedett Chlamydia pneumoniae ellenes IgG és a hHSP 60 szint együttesen az infarctus kialakulásának rizikóját több mint 10 szeresére növeli, míg a Chlamydia pneumoniae ellenes IgG és mHSP65 szint a SEA kialakulásának esélyét növeli több mint 7 szeresére.
- Új eredményként megállapítottuk, hogy PTCA után a vérben több alkalommal mutatható ki a coronaria plakkokban ismert jelenlévő kórokozók DNS-e , mint az intervenció előtt, tehát adatot találtunk arra vonatkozóan, hogy a percután coronaria intervenció a kórokozók reaktivációját idézheti elő.
- További új eredményünk, hogy magasabb CRP esetén STEMI-ben súlyosabb, kiterjedtebb coronaria betegséget találunk a coronarográfias lelet alapján, mint alacsony CRP esetén.
- Figyelembe véve a krónikus infekció kezelésével kapcsolatos egyértelmű eredményeket, miszerint antibiotikum kezeléssel a krónikus infekció által romló

atherosclerotikus érbetegség nem befolyásolható, eredményeink klinikai hasznát a rizikószűrésben látom.

- Véleményem szerint az általánosságban használt szűrő módszereken kívül a vérvételkor bizonyos betegeknél meghatározott Chlamydia pneumoniae ellenes IgG titer és a HSP ellenes IgG titer meghatározása segítséget adhat a magas rizikójú coronaria betegek kiszűrésére, magával vonva ezután ezen betegek speciális kezelését és kivizsgálását, az invazív vizsgálatok szükség esetén való elvégzéséig.