

Ateroskleróza a infekce?

K. Zeman

I. interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

Souhrn: Ateroskleróza je doprovázena chronickým zánětlivým procesem. V posledních desetiletích 20. století se objevují práce, které pokládají infekci za další možný rizikový faktor, jež se podílí na patogenetickém mechanismu aterosklerózy. Jako infekční agens jsou uváděny *Helicobacter pylori*, *Porphyromas gingivalis*, některé viry, ale nejčastěji *Chlamydia pneumoniae*. Některé publikace poukazují i na sdružené infekce více patogeny ovlivňující zánět cévních stěn. Údaje o patogenetickém účinku akutní nebo chronické infekce přinášejí sérologické, epidemiologické, histologické a imunologické studie. V řadě studií byla použita k léčbě infekce u nemocných s ischemickou chorobou srdeční makrolidová antibiotika. Dosavadní zkušenosti s antibiotickou léčbou však nepřinesly jednoznačné výsledky. Tyto studie naznačily, že antibiotika zatím nejsou indikována v léčbě nemocných s akutním nebo chronickým onemocněním tepenného systému aterosklerózou. I když experimentální a klinický výzkum o vlivu infekce a imunitních mechanismů na vývoj aterosklerózy dosáhl významného pokroku, v žádném případě nebyl doposud podán exaktní důkaz o kauzalitě tohoto složitého patogenetického mechanismu. Bude asi ještě dlouho trvat, než budeme moci potvrdit, zda vztah mezi infekcí a aterosklerózou je příčinný, patogenetický proces spouští, akceleruje nebo udržuje.

Klíčová slova: ateroskleróza – infekce

Atherosclerosis and infection?

Summary: Atherosclerosis is guided by chronic inflammation process. In the last decades of the 20th century, studies considering infection another possible risk factor of atherosclerosis development were written. *Helicobacter pylori*, *Porphyromas gingivalis*, some viruses but most frequently *Chlamydia pneumoniae* are infection agents mentioned in these studies. Some of them emphasize also combined infections caused by more pathogenic factors having influence on vascular inflammation. Serological, epidemiological, histological and immunological studies show the pathogenic influence of acute or chronic infections. Many studies selected makrolid antibiotics as treatment in patients with ischaemic heart disease. However, existing experience with antibiotics did not bring clear results. These studies have mentioned the fact antibiotics have not been indicated as treatment in patients with acute or chronic vascular system inflection by atherosclerosis. Since the experimental and clinical research of influence of inflammations on the development of atherosclerosis moved forward a lot, no exact evidence of this complicated pathogenic mechanism was given. It will obviously take some time to confirm whether the relation between infections and atherosclerosis is causal, i.e. initiating the pathogenic process, accelerating it or keeping it alive.

Key words: atherosclerosis – infection

Rizikové faktory aterosklerózy

Výzkumy v posledních letech prokazují, že doposud známé rizikové faktory aterosklerózy (kouření, zvýšený krevní tlak – hypertenze, poruchy metabolismu – zvýšená hladina cholesterolu, cukrovka, obezita a další) objevené a publikované v letech 1948–1951 Framinghamskou studií v plné míře nepostihují individuální riziko vzniku aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění. Objevují se nové rizikové faktory, zvýšená hladina fibrinogenu, C-reaktivního proteinu (CRP), syndrom inzulinové re-

zistence, zvýšená hladina homocysteinu (hyperhomocysteinémie), hormonální antikoncepce u kuřáček a další, které poškozují tepenný systém a podílejí se na patogenetickém mechanismu aterosklerózy [1].

Vznik aterosklerózy se dnes vysvětluje spojenou teorií lipidové infiltrace tepenné stěny a cévního endotelového poškození. V řadě prací se objevují informace o přítomnosti zánětlivých buněk ve stěně tepny, v ateromatóz- ních plátech, aktivované makrofágy, monocyty, T-lymfocyty a jejich působky, jež přispívají k přetrvávání zá-

nětu. Zánět je dnes uznáván jako důležitý proces podílející se na iniciaci, progresi a komplikacích aterosklerózy. Rizikové faktory poškozující stěnu tepny, způsobují nejdříve funkční změny – dysfunkci endotelu, později změny anatomické, migraci a proliferaci hladkých svalových buněk tepny – medie a jsou schopny produkovat prozánětlivé faktory, zejména cytokiny nebo metaloproteinázy.

Infekce jako rizikový faktor aterosklerózy

Myšlenka o infekci, která by mohla ovlivňovat aterosklerotický proces,

se objevila více než před sto lety. Na zánětlivé změny provázející aterosklerózu upozornil již vídeňský patolog Carl Rokitsanský (1852), dále Wirchow (1856), Vaněček a Bednář (1964). Aterosklerotický proces, ať je způsoben známými rizikovými faktory, infekcí nebo jiným mechanismem, je podle dosavadních výzkumů provázen zánětem.

K renesanci teorie o roli infekčního agens v poškození cév aterosklerózou přispěly práce v posledních desetiletích 20. století. Byli to především Finové Vile Valton, Kimmo Mattila a jejich Helsinki Heart Study, Saikku et al v letech 1988 – 1992 [2]. Pozornost se soustřeďuje na několik infekčních agens způsobujících chronickou infekci. Patří mezi ně *Helicobacter pylori*, cytomegaloviry, *Herpes virus*, viry *Coxsackie B* nebo *Porphyromonas gingivalis*, jež je přítomna u jedinců trpících paradentózou [3–6,31].

Nejčastěji je ale citována *Chlamydia pneumoniae*. Vývojový cyklus chlamydií je odlišný od všech ostatních mikroorganismů. Chlamydie jako elementární tělísko nejprve přilne, adheruje k povrchu buňky makrofágů nebo T-lymfocytů. Pomocí fagocytózy pronikne do buňky a asi za 10 hodin po vstupu se přemění na retikulární tělísko. V dalších 24–48 hodinách se binárním dělením přemění a opět kondenzují v elementární tělísko. Za asi 72 hodin vyplní cytoplazmatický prostor hostitelské buňky. Buď dojde k rozpadu buňky, nebo buňka přežije a dojde k vyplavení elementárních tělísek do oběhu [7–9].

Řada autorů považuje infekční agens způsobující akutní nebo chronickou infekci za další rizikový faktor aterosklerózy, který patogenetický proces buď spouští, akceleruje, nebo udržuje. Infekce se mohou podílet buď přímo, stimulací zánětlivých změn, akumulací lipidů nebo mohou zvyšovat nestabilitu aterosklerotického plátu či ovlivňovat klasické rizikové faktory nepřímo [33].

Sdružené infekce a vaskulární riziko

V roce 1999 a 2001 publikovali Wong, Zhu, Nieto et al práce poukazující na *sdružené infekce virové* a bakteriální, které jsou doprovázeny zvýšenými prozánětlivými příznaky systémového zánětu nepříznivě ovlivňující riziko cévních příhod, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody. Existují pozitivní korelace prokazující sérologickými vyšetřeními v krvi přítomnost více patogenů současně (cytomegaloviru, viru Epstein-Barové, *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* a dalších) a jsou spojovány s rizikem kardiovaskulární mortality [10]. Současně zvýšená séropozitivita protilátek větším počtem patogenů zvyšují riziko, působí synergicky a vedou k představě o tzv. „celkové zvýšené zátěži“, pro kterou Nieto v roce 1998 zvolil pojem **Pathogen burden** [11].

Přesvědčivé údaje o patogenetickém účinku zánětlivých mechanismů na vývoj aterosklerózy přináší séroepidemiologické, histologické, imunologické studie a analýzy. Některé autory přivádějí dokonce k chápání aterosklerózy, této nejrozšířenější nemoci civilizace, jako onemocnění imunopatologického.

Korelace mezi infekčními agens a aterosklerózou

Séroepidemiologické studie ukazují, že infekční agens – nejčastěji uváděná *Chlamydia pneumoniae*, nejsou sice silně sdružena s aterosklerózou koronárních nebo periferních tepen, ale určitou korelaci přece jen vykazují. Z výsledků četných dřívějších i novějších studií vyplývá, že chlamydiovou infekci prodělá většina populace, a to i vícekrát za život. U dětí a dorůstajících se vyskytuje pozitivita protilátek v imunoglobulinové třídě IgG od 30 % do 50 % pomocí mikroimunofluorescenčního testu (MIF). U dospělých byly prokázány protilátky až v 70 % a v 10 % se jednalo o infekci akutní [12,13].

Přítomnost infekce lze prokázat buď přímo v aterosklerotických lézích polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) nebo nepřímo, podle protilátkové odezvy vyšetřením sérologickým. Běžně se dnes používá nepřímá imunofluorescenční metoda (MIF) pro průkaz specifických protilátek nebo ELISA-reakce, při níž je specifickým antigenem endotoxin bakterie [14,15,16]. Dále je možné použít pro průkaz protilátek ELISA-metodu, při níž je antigenem specifická protilátka proti proteinu tepelného šoku (cHSP60). Pozitivní asociaci s protilátkami v imunoglobulinových třídách IgA, IgG a protilátky proti tepelnému šoku aticHSP60 byla nalezena u osob postižených ischemickou chorobou srdeční, významnou stenózou arteria carotis nebo ischemickou chorobou dolních končetin [17].

Další nezávislé faktory aterosklerózy

Histologická a imunochemická vyšetření prokazují v aterosklerotických plátech kromě modifikovaných lipoproteinů, zvýšené koncentrace oxidovaných nízkodenzitních lipoproteinů (LDL), často aktivované monocyty/makrofágy a cytotoxické lymfocyty, jež vylučují prozánětlivé faktory, cytokiny metaloproteinázy, histamin, serotonin a další. Na svém povrchu exprimují molekuly HLA II. třídy (Human Leukocyte Antigens, histokompatibilní antigeny), T-lymfocyty zastoupeny především Th2- subpopulací secernující IL-4, IL-5 a IL-6 (interleukiny 4, 5 a 6) [18, 9], dále prozánětlivé cytokiny především TNF (tumor-nekrotizující faktor), IL-1 (interleukin 1), IL-6 (interleukin 6) a další [20,21,32]. Jejich zvýšená koncentrace umožňuje migraci zánětlivých buněk do postižené cévy a vede k syntéze proteinů akutní fáze zánětu, C-reaktivním proteinům (CRP), které ovlivňují koagulační kaskádu (zejména fibrinogen) a jsou popisovány jako další nezávislé rizikové faktory aterosklerózy [22,23].

CRP je dnes často citován s akutním, ale i chronickým zánětlivým onemocněním a u nemocných postižených s tak zvaným metabolickým syndromem. CRP je pentametrický reaktant zánětu syntetizovaný v játrech. Poprvé byl popsán Tillem a Francise v roce 1930. Zvýšená hodnota CRP nad 10 mg/l je odpovědí na zvýšení koncentrace cytokinů akutní fáze, jako jsou interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), tumornekrotizujícího faktoru α (TNF α). U zdravých jedinců jsou hodnoty CRP velmi nízké a stoupají několika násobně při akutní infekci. Chronické zánětlivé choroby včetně autoimunitních a nádorových mohou být příčinou trvale zvýšených hodnot. Řada epidemiologických pozorování prokázala, že zvýšené hodnoty CRP jsou spojeny s určitým rizikem chorob kardiovaskulárních, cerebrovaskulárních a periferních arterií. Laboratorní a klinické důkazy tak potvrdily, že ateroskleróza není vždy jen poruchou metabolismu, například lipidových zásob. CRP jako protein akutní fáze produkovaný v játrech se váže na cholesterol lipoproteinů o nízké denzitě (LDL), což naznačuje přímou integraci s aterosklerotickými lipidy. Vývoj moderních metod umožnil měřit s vysokou citlivostí i velmi nízké hladiny C-reaktivního proteinu v séru pomocí novější, tzv. ultra senzitivní metody detekce CRP (high-sensitivity CRP, hs-CRP) s detekčním limitem od 0,15–0,20 mg/l. Stoupající hodnota hs-CRP nad 3 mg/l může být u rizikových jedinců předpovědí následné koronární příhody, především u nemocných s anginou pectoris nebo chronickou ischemickou chorobou srdeční. Nemocní s vyšší koncentrací hs-CRP a nižší koncentrací HDL-cholesterolu mají vyšší absolutní riziko kardiovaskulárního onemocnění v budoucnu.

Experimentální výzkumy a klinické studie potvrzující přítomnost infekčního agens přímo v aterosklerotických plátech otevírají nový pohled

na diagnostiku dalších rizikových faktorů aterosklerózy a její léčbu. Je hypoteticky možné předpokládat, že u některých jedinců po prodělané infekci větším počtem patogenů nebo např. při respirační infekci chlamydiemi dojde k přestupu parazitujícího agens do cirkulujících monocytů, T-lymfocytů v cévním řečišti, poškození endoteliálního systému a ovlivnění aterosklerotického patogenního mechanismu.

Účinky léčby infekce u pacientů s kardiovaskulárními příhodami

Pokus o léčení infekce u nemocných s ischemickou chorobou srdeční představují četné sekundárně preventivní studie z posledního desetiletí, v nichž byla použita k léčbě infekce makrolidová antibiotika. V pilotní studii azitromycin byl podáván po prodělaném infarktu myokardu pacientům se zvýšenými protilátkami proti *Chlamydia pneumoniae*. Došlo k poklesu zánětlivých markerů. Nemocní s vysokými hodnotami zánětlivých markerů měli v následujících 18 měsících 4krát vyšší riziko nové kardiovaskulární příhody proti nemocným bez zvýšených titrů léčených azitromycinem [24]. Studie ROXIS podávala makrolid roxitromycin 30 dnů po akutním srdečním infarktu. U léčené skupiny byl zjištěn pokles infarktů, nestabilní anginy pectoris a úmrtí u léčené skupiny proti placebové [25]. Jiná studie ISAR-3 zkoumala vliv makrolidového antibiotika na vznik opakovaných zúžení koronárních tepen (restenózy) po implantaci koronárního stentu. Snížení rizika restenózy víc než o 50 % bylo statisticky prokázáno jen u nemocných s vyšším titrem protilátek na začátku léčby [26].

Ne však všechny studie byly úspěšné. V roce 2002 studie CLARIFY, během níž byli pacienti po dobu 3 měsíců léčení klaritromycinem a sledováni 18 měsíců, nebo v roce 2003 studie WIZARD, během níž byli nemocní léčení azitromycinem po do-

bu 3 měsíců, neprokázaly významné snížení výskytu kardiovaskulárních příhod. Až po 6 měsících byl pozorován trend k nižší incidenci úmrtí a infarktu myokardu [27]. Podobně další studie PROVE IT-TIMI 22 a ACES, publikované v dubnu 2005, během nichž bylo sledováno více než 4 000 pacientů se stabilní formou ischemické choroby srdeční, neprokázaly příznivý účinek, a vyvolaly tak další pochybnosti [28,29]. Tyto autoritativní studie jednoznačně naznačily, že antibiotika zatím nejsou indikována při léčbě pacientů s akutním koronárním syndromem. Lze to částečně vysvětlit snahou potlačit pouze jediný mikroorganizmus nedostatečnou dávkou antibiotika nebo nedostatečnou dobou jeho podávání.

Teorie sdružené infekční zátěže větším počtem patogenů, vyšší infekční zátěží, podporují novější studie Epi-nola-Klein et al [30]. Prokázaly, že infekce charakterizovaná zvýšenou hladinou protilátek v séru 6 až 8 patogenů statisticky významně koreluje s pokročilou aterosklerózou a vyšší mortalitou než u jedinců se séropozitivitou vůči 0 až 3 patogenům. Studie STATIMA [31] u nemocných s infarktem myokardu a nestabilní anginou pectoris namířená proti *Chlamydia pneumoniae* a *Helicobacter pylori* prokázala, že léčba širokospektrými antibiotiky snižuje v průběhu dlouhodobého sledování nemocných výskyt srdečních příhod.

Intervenční studie s antibiotiky zatím nepřinesly jednoznačné výsledky. Neví se také, zda antibiotika kromě antibakteriálního efektu nepůsobí též přímo protizánětlivě k stabilizaci aterosklerotického plátu.

Závěry

Ačkoliv prací prokazujících pravděpodobný vztah mezi infekcí a aterosklerózou stále přibývá, v žádném případě nebyl doposud podán exaktní důkaz o kauzalitě tohoto složitého patogenetického mechanismu a vztahu [33].

Na závěr lze konstatovat, že experimentální a klinický výzkum vlivu infekce a imunitních mechanismů na rozvoj aterosklerózy dosáhl významného pokroku. Ukazuje se, že infekce může hrát určitou roli v modulaci imunitních pochodů, jež ovlivňují aterosklerózu. Bude však trvat ještě dlouhou dobu než budeme moci potvrdit, zda vztah mezi infekcí a aterosklerózou je příčinný, či náhodný, patogenetický proces spouští, akceleruje nebo je infekce jeho příčinou.

Literatura

- Šimon J. K nově objeveným rizikovým faktorům aterosklerózy a ischemické choroby srdeční. *Cor Vasa* 1998; 40: 323–324.
- Saikkku P, Leuinen M, Mattila K et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia TWAR with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 983–985.
- Saikkku P, Leinonen M, Tenkanen L Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a Risk factor for Coronary Heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann Int Med* 1992; 116: 273–278.
- Renvert S, Ohlsson S, Persson S et al. Analysis of periodontal risk profiles in adults with or without a history of myocardial infarction. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 19–24.
- Dodet B. Infection and Atherosclerosis. *Amer Heart J* 1999; 138: 417–418.
- Fong IW Emerging relation between infections disease and coronary artery disease and atherosclerosis. *Canadian Med Assoc J* 2000; 163: 49–56.
- Zeman K, Pospíšil L, Diblíková I et al. Chlamydia pneumoniae a infarkt myokardu. *Vnitř Lék* 2001; 47: 852–855.
- Medková Z, Kalousek I, Jarčuška P. Chlamydie infekce. Praha: Triton 2001.
- Gupta S, Camm AJ. Chlamydia pneumoniae and coronary heart disease. *BMJ* 1997; 314: 1778–1779.
- Wong YK, Gallagher PJ, Ward ME. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. *Heart* 1999; 81: 232–238.
- Zhu J, Nieto FJ, Horne BD et al. Prospective study of pathogen burden and risk of myocardial infarction or death. *Circulation* 2001; 103: 45–51.
- Ben-Yaakov M, Eshel G, Zaksonski L et al. Prevalence of antibodies to Chlamydia pneumoniae in an Israeli population without clinical evidence of respiratory infection. *J Clin Pathol* 2002; 55: 355–358.
- Zhu J, Nieto FJ, Horne BD et al. Prospective study of pathogen burden and risk of myocardial infarction or death. *Circulation* 2001; 103: 45–51.
- Mahdi OS, Horne BD, Mullen K et al. Serum immunoglobulin G antibodies to chlamydial heat shock protein 60 but not to human and bacterial homologs are associated with coronary disease. *Circulation* 2002; 106: 1659–1663.
- Pospíšil L, Čanderle J, Zeman K et al. Serologické vyšetření u aterosklerózy a jejich cévních komplikací. *Epidemiol Mikrobiol Immunol* 2003; 52: 142–146.
- Danesh J, Whincup P, Walker M et al. Chlamydia pneumoniae IgG titres and coronary heart disease prospective study and meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 208–213.
- Pospíšil L, Čanderle J, Štroblová H et al. Protilátky proti proteinu tepelného šoku a dalším antigenům chlamydií u některých chorob ve srovnání s jejich výskytem u dárců krve. *Čas Lék Čes* 2003; 142: 661–664.
- Štercl J. Imunitní systém a jeho fyziologické funkce. Praha: Čes imunolog. spol. 1993: 1–480.
- Ošťádal P. Úloha zánětu v patogenezi akutních forem ischemické choroby srdeční. *Cor Vasa* 1997; 39: 231–234.
- Meniconi A, Noll G, Litscher TF Is arteriosclerosis an infectious disease? *Schweiz Rundsch Med Prax* 1998; 87: 64–74.
- Stemme S, Faber B, Holm J et al. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3893–3897.
- Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 462–466.
- Gabay C, Kushner I Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448–454.
- Gupta S, Leatham EW, Carington D et al. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events and azithromycin in male survivors of acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 404–407.
- Gurfinkel E, Bozovich G, Beck E et al. Treatment with the antibiotic roxithromycin in patients with acute non-Q-wave coronary syndromes: The final report of the ROXIS Study. *Eur Heart J* 1999; 20: 121–127.
- Neuman FJ, Kastrati A, Miethke T et al. Treatment of Chlamydia pneumoniae infection with roxithromycin and effect on neointima proliferation after coronary stent placement (ISAR-3): a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 2085–2089.
- O'Connor CM, Dunne MW, Pfeffer MA et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events. The WISARD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1359–1466.
- Pravastatin or Atrovastatin Evaluation In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI 22). Ústní sdělení na kongresu Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology) Cannon CP (Boston, USA) 30. 7. 2004. Mnichov.
- Grayston JT, Kronmal RA, Jackson LA et al. Azithromycin for the Secondary Prevention of Coronary Events (ACES). *N Engl J Med* 2005; 346: 1637–1645.
- Espinola-Klein Ch, Rupprecht HJ, Blankenberg S et al. Impact of Infectious Burden on Extent and Long-Term Prognosis of Atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 14–21.
- Stone AF, Mendall MA, Kaski JC et al. Effect of Treatment for Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori on Markers of Inflammation and Cardiac Events in Patients With Acute Coronary Syndromes. South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina (STATIMA). *Circulation* 2002; 106: 1219–1223.
- Chi H, Messas E, Levine RA et al. Interleukin-1 Receptor Signaling Mediates Atherosclerosis Associated With Bacterial Exposure and or a High-Fat Diet in s Murine Apolipoprotein E Heterozygote Model. *Circulation* 2004; 21: 1678–1685.
- Tiong AY, Brieger D. Inflammation and coronary artery disease. *Am Heart J* 2005; 150: 11–18.

prof. MUDr. Karel Zeman, CSc.
www.fnusa.cz
e-mail: kzeman@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 14. 11. 2005
Přijato po recenzi: 10. 4. 2006