

Infekce a ateroskleróza

P. Syrovátka¹, P. Kraml²

¹Klinika kardiologie IKEM Praha, přednosta prof. MUDr. Jan Kautzner, CSc., FESC

²II. interní klinika 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady, Praha, přednosta prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.

Souhrn: Ateroskleróza je chronický zánět, který způsobuje většinu kardiovaskulárních onemocnění. Je hlavní příčinou úmrtí v západních zemích, avšak nárůst onemocnění způsobených aterosklerózou pozorujeme i v zemích rozvojových. U mnoha jedinců nenacházíme tradiční rizikové faktory aterosklerózy. V posledních letech proto znovu vzrostl zájem o zkoumání vztahu aterosklerózy a faktorů zevního prostředí, včetně infekčních agens. Infekce byla poprvé označena za rizikový faktor aterosklerózy v první polovině 20. století. Experimentální a klinické studie prokázaly, že infekce může stimulovat aterosklerotický proces a že existují signifikantní vazby mezi infekcí a tradičními rizikovými faktory. Přesto zůstávají nezodpovězené otázky týkající se etiologie, patogenese a vhodných intervencí. Článek shrnuje vztah infekčních agens k ateroskleróze, možnosti prevence a potenciální léčebné strategie.

Klíčová slova: ateroskleróza – infekce – zátěž patogeny – molekulární mimikry – stresové proteiny – endotoxin – *Chlamydia pneumoniae* – *Cytomegalovirus*

Infection and atherosclerosis

Summary: Atherosclerosis is a chronic inflammation and the cause of most cardiovascular diseases. It is the main cause of death in the Western world today, even though growing incidence of atherosclerosis-related diseases has been recently observed in developing countries, too. In many patients with atherosclerosis, however, traditional risk factors for atherosclerosis are not identifiable. This has renewed the interest, in recent years, in the links between atherosclerosis and environmental exposures, including infectious agents. Infection was identified as a risk factor for atherosclerosis in the first half of the 20th century. Experimental and clinical studies have shown that infection can stimulate atherogenic processes and that there are significant interactions between infection and traditional risk factors. Yet there are questions concerning etiology, pathogenesis and appropriate interventions which remain unanswered. The following article provides an overview of the role of the infectious agents in atherosclerosis and discusses possible intervention strategies.

Key words: atherosclerosis – infection – pathogen burden – molecular mimicry – heat shock proteins – endotoxin – *Chlamydia pneumoniae* – *Cytomegalovirus*

Úvod

Ateroskleróza je chronický zánětlivý proces, který je odezvou na poškození endotelu s rozvojem endotelové dysfunkce, produkci cytoadhezivních molekul a celé řady chemokinů. To má za následek adhezi monocytů a T-lymfocytů na endotel a jejich migraci do subendoteliálního prostoru, kde dochází k přeměně monocytů na makrofágy. Makrofágy pohlcují oxidativně modifikované lipoproteiny o nízké denzitě (oxLDL) pomocí svých scavenge-rových receptorů, a mění se tak v pěnovou buňku. Hlavním spouštěcím mechanismem aterosklerózy je poranění endotelu, ke kterému dochází cestou biomechanického stresu (akcelerovaná hypertenze), chemickým poškoze-

ním (volné kyslíkové radikály, oxLDL, hyperglykemie, diskutována je např. i role homocysteinu) a v neposlední řadě i vlivem infekce. Nejčastěji se však jedná o kombinovaný účinek několika rizikových faktorů [1].

V roce 1921 Ophulsi vyslovil hypotézu, že infekce může způsobovat aterosklerózu. Byla založena na nálezů zánětlivých infiltrátů ve stěně cév, které tvořily převážně makrofágy a pěnové buňky [2]. Na dlouhou dobu tato hypotéza zmizela a dostalo se jí zvýšené pozornosti teprve o 50 let později. V roce 1978 Fabricant et al publikoval nález arteriálních lézí u kuřat infikovaných avian herpesvirem, které byly identické s aterosklerotickými změnami u člověka [3].

V následujících letech pak bylo identifikováno několik infekčních agens, u kterých se předpokládá podíl na vzniku a akceleraci aterosklerotického onemocnění. Na základě přímého průkazu v plátech, sérologického vyšetření protilátek i na podkladě experimentálních studií se nejvíce skloňují *Chlamydia pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, virus hepatitidy A, *Helicobacter pylori*, *Porphyromonas gingivalis* a další.

V patogenезi aterosklerózy se popisuje několik mechanismů působení infekčních agens na cévní stěnu:

1. molekulární mimikry (např. stresové proteiny).
2. produkce toxinů (Gram-negativní bakterie).

3. přímá infekce cévní stěny (*Cytomegalovirus*, *Chlamydia pneumoniae*).
4. „Echo“ hypotéza – indukce systémové imunitní odezvy vedoucí k produkci zánětlivých buněk a cytokinů, které mohou exacerbovat aterosklerotický proces ve stěnách cév (tj. mimo vlastní infekční fokus).

Molekulární mimikry

Je definováno jako strukturální podobnost mezi antigeny kódovanými různými geny. Jedná se o mechanismus, jakým infekční agens (bakterie, virus) může indukovat autoimunitní odezvu. Nejlépe známým příkladem molekulární mimikry je revmatická horečka, zkřížená reaktivita mezi kardiální tkání a streptokokovými polysacharidy. Tímto mechanismem se může navodit imunitní reakce vůči srdečním chlopním. Dalšími příklady molekulární mimikry je indukce protilátek CMV proti myokardu, paramyxoviry navozená imunitní odezva proti buňkám Langerhansových ostrůvků nebo *Campylobacterem jejuni* indukované protilátky proti nervovému systému – syndrom Guillainův-Barreův [4].

Mechanismus molekulární mimikry je zvažován i v patogenezi aterosklerózy. Jedná se o autoimunitní odezvu na stresové (heat shock) proteiny, které mají vysoce homologní molekulu velmi podobnou pro prokaryotické organizmy i savce. Stresové proteiny jsou ustálenou rodinou proteinů a exprimují je prakticky všechny buňky v organismu. Hrají důležitou roli v obranné odezvě buněk na stresové podněty.

Lidské buňky uchovávají za fyziologických podmínek stresový (heat shock) protein 60 (HSP 60) intracelulárně, kde funguje jako udržovací protein.

Při vystavení buňky stresu (mechanickému, chemickému, vysoké teplotě, infekci apod.) je HSP 60 translokován do plazmatické membrány a upozorňuje imunitní systém na poškození buňky nebo napadení infekcí. Infekce endotelu vede k syntéze a expresi HSP

60 na povrchu endotelových buněk a přímému navození imunitní odezvy. *Chlamydia pneumoniae* syntetizuje vlastní stresový protein, který má velmi podobnou strukturu jako lidský HSP 60 a prostřednictvím molekulární mimikry navozuje autoimunitní odezvu vedoucí k poškození cévní stěny [5].

Zvýšená exprese HSP 60 byla prokázána na endotelu, buňkách hladkých svalů, mononukleárech odebraných z aterosklerotických lézí, zatímco ve vzorcích ze zdravých tepen nebyl HSP 60 nalezen [6]. Intenzita exprese HSP 60 pozitivně koreluje se závažností aterosklerotického postižení [7].

Kol et al. prokázali koexistenci chlamydiového a lidského HSP 60 v aterosklerotických lézích a jeho prozánětlivou úlohu ve stimulaci makrofágů a endotelií [8].

Během perzistující chronické infekce chlamydie hojně produkují HSP 60, a mohou se tak uplatnit při rozvoji aterosklerózy v organismu. Infekce může vést k poškození buněk a uvolnění HSP do krevního oběhu. Hladiny solubilního HSP 60 (sHSP) byly signifikantně vyšší u jedinců s aterosklerózou karotid a korelovaly se šíří intimy-médie společné karotické tepny nezávisle na věku, pohlaví a ostatních rizikových faktorech. HSP 60 navíc koreloval s protilátkami proti lipopolysacharidu, proti HSP 60, proti chlamydiím a se zánětlivými markery. Infekční agens i buňky hostitele se společně podílejí na produkci solubilního HSP 60 a jeho uvolňování do cirkulace. To má za následek imunitní odezvu organismu. HSP 60 může stimulovat jak přirozenou, tak i specifickou imunitní odezvu prostřednictvím makrofágů a dendritických buněk. Anti-HSP protilátky jsou produkovány primárně za účelem odstranění infekčních agens, avšak reagují rekombinantně s HSP 60 v aterosklerotických lézích. Imunofluorescenční metody prokázaly přítomnost anti-HSP 60 na povrchu endotelií, buněk hladkých svalů i makrofágů v aterosklerotických lézích [9].

In vitro mají purifikované lidské anti-HSP 60 protilátky prokazatelně cytotoxický efekt na endotelie exprimující HSP 60. Současně reagují specificky i s bakteriálním HSP 60.

Rovněž T-lymfocyty mají schopnost imunitní odezvy navozené infekčním agens proti vlastním buňkám exprimujícím HSP 60 v aterosklerotických lézích.

Endotoxiny

Endotoxin je lipopolysacharid produkován Gram-negativními bakteriemi.

Hromadí se epidemiologické i experimentální poznatky, že i nízká hladina endotoxemie při subklinické chronické infekci Gram-negativními bakteriemi může být důležitým rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění. Gram-negativní bakterie kolonizují u člověka gastrointestinální trakt, genitourinární trakt a respirační ústrojí a mohou produkovat endotoxin i při subklinické a chronické infekci jako jsou parodontitis, sinusitis, bronchitis nebo diverticulitis [10]. Endotoxin může spustit a akcelerovat aterosklerózu poškozením endotelu, zvýšením produkce volných kyslíkových radikálů stimulací NADPH-oxidázy ve fagocyty i zvýšením syntézy chemotaktických a prozánětlivých cytokinů, proteinů akutní fáze a cytoadhezivních molekul s následnou invazí monocytů, neutrofilů a T-lymfocytů do cévní stěny. Epidemiologické studie prokázaly, že endotoxemie o hladině alespoň 50 pg/ml představuje silný rizikový faktor pro rozvoj aterosklerózy [11].

Taková koncentrace endotoxinu může být dosažena při celé řadě běžných subklinických Gram-negativních infekcí, tedy i u zdánlivě „zdravých“ jedinců.

Studie Bruneck podala první epidemiologický důkaz o tom, že subklinická endotoxemie představuje silný rizikový faktor pro rozvoj kardiovaskulárního i aterosklerotického postižení karotid [12]. Týdenní injekční podávání endotoxinu akcelerovalo rozvoj

aterosklerotických lézí u králíků na hypercholesterolemické dietě [13]. Seitz et al publikoval zvýšené hladiny HSP 60 na endoteliálních buňkách aorty krys v souvislosti s podáváním endotoxinu [14].

Endotoxin (LPS) se váže v organizmu na lipopolysacharid vázající protein (LBP) a následně celý komplex na HDL. LPS je tak transportován do jater a eliminován hepatocyty do žluči. V tomto směru sehrává HDL další důležitou roli v prevenci aterosklerózy [15].

Alternativní možností je vazba LBP-LPS na sCD14 nebo mCD14 (viz níže) a následně celého komplexu na Toll-like receptor-4 (TLR-4). Jeho exprese byla detekována přímo v aterosklerotických plátech, a to převážně na makrofázích, ale i na endoteliích.

Toll-like receptory jsou součástí přirozené imunitní odezvy a specificky rozpoznávají molekuly patogenu (např. endotoxin, HSP 60, hyaluronan a další). Jedná se o transmembránově uložené receptory skládající se z extracelulárních domén bohatých na leucin a cytozolové domény homologní se signální doménou receptoru pro interleukin 1 (IL-1). Neoddělitelnou součástí signální cesty TLR-4 je akcesorní protein označovaný jako MD-2, který se váže jak na TLR-4, tak i na endotoxin [16].

Po vazbě LPS na TLR-4 dojde k iniciaci signální kaskády proteinkináz, které na svém konci aktivují nukleární faktor κ B (NF- κ B). To má za následek produkci interleukinu 8 (IL-8) vedoucího k chemotaxi neutrofilů a T-lymfocytů, usnadnění jejich adheze na endotelie a aktivaci nikotinamidadeninindukleotidfosfát (NADPH)-oxidázy neutrofilů, dále produkci monocyt-chemoatraktant-proteinu-1 (MCP-1) způsobujícího chemotaxi monocytů, zvýšenou tvorbu volných kyslíkových radikálů, ale i tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF α), interferonu γ (IF γ), interleukinu 1 (IL-1) a interleukinu 6 (IL-6). Mutace lidského TLR-4, Asp299Gly polymorfiz-

mus, relativně častý v bílé populaci, je spojena se sníženou incidencí aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění [17].

Monocyty a neutrofilů odpovídají na endotoxin pomocí membránově vázaného CD14 (mCD14), který však nemá cytoplazmatickou a transmembránovou doménu. Schopnost exprimovat mCD14 mají i buňky hladkého svalstva koronárních arterií. Receptor mCD14 produkovaný tkáňovými makrofágy může být konvertován na sCD14. Bylo prokázáno, že hladina solubilního CD14 (sCD14) pozitivně korelovala se šíří karotických a aortálních plátů, což podporuje proaterogenní efekt molekuly CD 14 u lidí [18].

Chlamydia pneumoniae

Metaanalýza podpořila možnou patogenní roli u kardiovaskulárních onemocnění pouze u *Chlamydia pneumoniae* a *Cytomegaloviru* (CMV) [19]. Na počátku byl podán séroepidemiologický důkaz o asociaci *Chlamydia pneumoniae* a aterosklerózy. Následně byl tento intracelulární patogen prokázán opakovaně i v aterosklerotických lézích [20]. Je známo, že *Chlamydia pneumoniae* má schopnost aktivovat makrofágy k sekreci TNF α a metaloproteináz, a tak akcelarovat aterosklerózu. Navíc se uplatňují i výše zmíněné molekulární mimikry mezi antigeny bakterie a lidskými molekulami HSP 60 a cytotoxický efekt anti-HSP 60 protilátek na buňky endotelu. *Chlamydia pneumoniae* tedy může ovlivňovat progresi aterosklerotických lézí jak přímo v plátech (prostřednictvím makrofágů), tak i vzdáleně (indukcí zánětlivých markerů a anti-HSP 60 protilátek). U infekce *Chlamydia pneumoniae* nebyl podán přímý důkaz, že způsobuje aterosklerózu u zvířat, na rozdíl od CMV. Přítomnost protilátek imunoglobulinové třídy IgA proti antigenům *Chlamydia pneumoniae* (proti membránovým proteinům a lipopolysacharidům) v séru nemocných s nestabilní anginou pectoris a akutním infarktem myokardu je statisticky vý-

znamně vyšší než u osob bez srdečního onemocnění [21]. Sekundárně preventivní studie, které zkoušely rutinní antibiotickou terapii chlamydiové infekce v prevenci akutního koronárního syndromu, neprokázaly dostatečný profit pacientů z antibiotické léčby [22–24].

Cytomegalovirus

CMV séropozitivita koreluje s aterosklerózou, restenózou po koronární angioplastice a vaskulární nemocí v transplantovaných orgánech. CMV antigeny i DNA byly nalezeny v aterosklerotických tepnách transplantovaných orgánů. CMV infekce akcelarovuje vaskulární sklerózu štěpu v experimentu a profylaktické podávání antivirotik snižuje riziko jejího rozvoje. CMV cíleně napadá endoteliální buňky a hladké svalové buňky tepenné stěny a způsobuje endoteliální expresi mezibuněčné adhezivní molekuly 1 (ICAM-1) [25,26]. In vitro studie prokázala vliv glukózy na indukci cytoadhezivních molekul u endoteliálních buňek infikovaných CMV. Lidské endoteliální buňky, vystavené koncentraci glukózy 16,5 mmol/l po dobu 24 hodin a infikované CMV, exprimovaly mezibuněčnou cytoadhezivní molekulu 1 (ICAM-1), vaskulární adhezivní molekulu 1 (VCAM-1) a endoteliálně-leukocytární adhezivní molekulu 1 (ELAM-1), zatímco endotelie bez glukózy, infikované CMV, exprimovaly pouze ICAM-1. Zvýšená koncentrace glukózy měla prokazatelně modulační vliv na expresi cytoadhezivních molekul u endotelií infikovaných CMV. Může to být jeden z mechanismů vysvětlující akcelarovanou aterosklerózu u diabetiků [27]. CMV infekce u apoE deficientní myši vedla k progresi aterosklerotických lézí, zvýšení počtu T-lymfocytů v plátech a zvýšení systémových hladin interferonu γ (IFN γ) a tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF α) ve srovnání s kontrolní skupinou [28]. Tyto výsledky naznačují, že imunitní odezva vůči CMV může agravovat časnou aterosklerózu.

Chronická zubní infekce a kardiovaskulární onemocnění

Parodontitis a gingivitis mohou vyvolávat rekurentní epizody bakteriémie. Infekčními agens jsou zpravidla anaerobní proteolytické bakterie. Několik retro- i prospektivních studií prokázalo asociaci mezi parodontitidou a kardiovaskulárním onemocněním [29]. Naproti tomu rozsáhlá prospektivní studie založená na periodických zubních prohlídkách 8 032 probandů s parodontitidou po dobu 21 let neprokázala po adjustaci tradičních rizikových faktorů aterosklerózy asociaci mezi dentálním onemocněním a onemocněním kardiovaskulárním či cerebrovaskulárním [30]. In vitro studie prokázaly, že *Porphyromonas gingivalis* může invadovat do buněk vaskulárního původu. Má schopnost iniciace zánětlivé kaskády cytokinů. *Streptococcus sanguis* a *Porphyromonas gingivalis* indukují agregaci destiček in vitro a zvyšují riziko trombózy a aktivují i faktor X. Opakovaná systémová inokulace *Porphyromonas gingivalis* 1krát týdně po dobu 24 týdnů akceleroval aterosklerózu u heterozygotní ApoE deficientní myši [31]. ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study [32] podala první důkaz o tom, že parodontitis může hrát roli v patogenezi aterosklerózy, a to již v jejích subklinických stádiích, zvláště pak u kuřáků.

Zátěž patogeny

V současné době se zásadně mění pohled na vztah mezi infekcí a vznikem aterosklerózy. Spíše než vliv jednoho patogenu na aterosklerotický proces se předpokládá souhrnný vliv několika patogenů, kterými je jedinec v průběhu života infikován. Tento koncept je nazýván zátěž patogeny (v anglické terminologii „pathogen burden“).

Zatímco jednotlivé patogeny CMV, virus hepatitidy A, *Herpes simplex virus* 1 a 2, *Helicobacter pylori* nebo *Chlamydia pneumoniae* jsou variabilně spojovány s rizikem kardiovaskulárních příhod, jeví se právě souhrnná zátěž pa-

togeny jako nejsignifikantnější pro vztah mezi infekcí a aterosklerózou. Infekční agens mohou spolu působit synergisticky a mít kumulativní efekt na rozvoj kardiovaskulárního onemocnění. Předpokládá se nejspíše vliv chronické perzistující infekce, která má stálý nízký stupeň aktivity nebo je periodicky recidivující. Zvýšená zátěž patogeny bývá spojena se zvýšenou hladinou C-reaktivního proteinu, který reflektuje zánět v organizmu. Zátěž patogeny indukuje imunitní odezvu vedoucí k aktivaci zánětlivých buněk a produkci cytokinů, které mohou ve svém důsledku exacerbovat aterosklerotický proces ve stěnách cév. Zhu et al v prospektivní studii prokázal, že zvýšená zátěž patogeny je spojena se zvýšeným rizikem infarktu myokardu a úmrtí [33].

Výsledky z průřezové studie rozšířily předchozí poznatky o zjištění, že zátěž patogeny má vliv na rozvoj aterosklerózy a dlouhodobou prognózu ischemické choroby srdeční. Tedy, že zátěž patogeny není jenom prediktorem koronárních komplikací, ruptury plátu a nasedající trombózy, ale že je také spojena s iniciací a vývojem plátu samotného [34].

Předpokládá se, že schopnost hostitele kontrolovat patogenem navozenou zánětlivou odezvu je pravděpodobně ovlivňována genetickými faktory. Během zánětu a infekce se zvyšují hladiny lipoproteinu o velmi nízké hustotě (VLDL), snižuje se hladina lipoproteinu o vysoké denzitě (HDL-cholesterol) a objevují se malé denzní partikule lipoproteinu o nízké denzitě (LDL). Navíc bakteriální infekce vede k produkci TNF α a IL-1, naproti tomu virová infekce vyvolává tvorbu INF α . Všechny výše uvedené cytokiny stimulují jaterní syntézu mastných kyselin a vedou k hypertriglyceridemii.

Akutní infekce a infarkt myokardu

U pacientů s akutním infarktem myokardu pozorujeme zvýšené ukazatele zánětu, jako jsou vysoká sedimentace, zvýšené hladiny C-reaktivního proteinu,

fibrinogenu a leukocytózu. Akutní infekční onemocnění může mít vliv na zvýšenou incidenci kardiovaskulárních příhod. Pro to by svědčil zvýšený počet úmrtí na kardiovaskulární onemocnění (KVO) v průběhu chřipkové sezóny v porovnání s průměrnou úmrtností během roku [35]. Rovněž je známo snížení počtu úmrtí na KVO po očkování proti chřipce [36]. Akutní infekce usnadňuje vznik trombu na nestabilním plátu a navozuje prokoagulační stav (trombocytóza, zvýšená agregace destiček, zvýšení fibrinogenu a aktivace faktoru X) [37].

Prevence infekčních příčin aterosklerózy

V současné době neexistuje žádné všeobecné doporučení pro podávání antibiotik u pacientů s KVO. Ve studii ACADEMIC (Azithromycin in Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infection with Chlamydia) [22] ani ve studii WIZARD (Weekly Intervention with Zithromax for Atherosclerosis and its Related Disorders) [23] nebyla prokázána redukce kardiovaskulárního rizika. Ve studii AZACS (Azithromycin in Acute Coronary Syndrome) selhala krátkodobá 4denní terapie s azitromycinem ve snížení rekurentních kardiovaskulárních příhod u pacientů s akutním koronárním syndromem [24]. Objevila se snaha vyvinout vakcínu pro dlouhodobou prevenci aterosklerózy z antigenů, které úzce souvisejí s onemocněním. V experimentech na zvířatech došlo k redukci aterosklerózy vakcinací pomocí oxLDL a HSP 60 [38,39]. Bude však nutné připravit lepší antigeny a získat s nimi více zkušeností, než bude možné zahájit humánní klinické studie.

Je známo, že imunosupresiva jako cyklosporin a sirolimus blokují aktivaci T-buněk a proliferaci hladkých svalových buněk. Inhibují progresi intimálních lézí a sirolimem či paklitaxelem pokryté stenty brání restenóze po angioplastice [40]. Nicméně imunosupresiva mají celou řadu nežádoucích účinků při systémovém podání.

Protizánětlivě působící léky jako inhibitory cyklooxygenázy 2 (COX-2) blokují syntézu eikosanoidů, tím však ovlivňují i produkci protrombogenních eikosanoidů v trombocytech a syntézu antitromboticky působících eikosanoidů v endoteliích. Nálezy zvýšené incidence kardiovaskulárních příhod u pacientů léčených rofekoxibem [41] poukazují na složitost biologie eikosanoidů a nutí k opatrnosti při používání léků s protizánětlivým účinkem.

Naproti tomu studie s neselektivními nesteroidními antirevmatiky (NSA) nevysnávají tak jednoznačně. Nedávno publikovaná studie Chan et al prokázala vztah mezi frekvencí užívání NSA nebo acetaminofenu a relativním rizikem kardiovaskulární příhody. Ženy, které užívaly měsíčně do 21 tablet NSA nebo acetaminofenu, neměly signifikantní vzestup rizika kardiovaskulární příhody, naproti tomu ženy užívající více než 22 tablet měsíčně (po adjustaci kardiovaskulárních rizikových faktorů) měly již zvýšené riziko kardiovaskulární příhody ve srovnání s kontrolní skupinou [42].

Je pozoruhodné, že hypolipidemika (především statiny) mají rovněž protizánětlivé účinky. Ty jsou nezávislé na snížení hladiny cholesterolu. Tato vlastnost statinů vyplývá ze schopnosti inhibice tvorby mevalonové kyseliny. To vede nejen ke snížení cholesterolu, ale i isoprenoidů, které jsou využívány na připojení k různým intracelulárním signálním molekulám. Podílejí se na kontrole signálních kaskád (např. při prezentaci antigenu). Statiny dále mají schopnost inhibovat antigenem spouštěnou aktivaci T-lymfocytů. Redukci zánětu dokládají i výsledky studií, v nichž vedlo podávání statinů ke snížení hladiny CRP [43]. Kromě toho statiny zvyšují endoteliální produkci oxidu dusnatého a podporují lokální fibrinolýzu.

Závěr

U aterosklerózy neplatí tradiční Kochovy postuláty, které praví že, infekční agens musí být přítomno

u každého případu onemocnění, je možné ho izolovat z hostitele, vykultivovat in vitro, přenést a inokulovat jím dalšího zdravého jedince, u kterého vyvolá stejné onemocnění. Potvrzují to i výsledky studií s paušálním nasazením antibiotik u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (akutním koronárním syndromem). Je však zřejmé, že virová i bakteriální infekce (výše zmíněnými patogeny) může vést k poškození cévní stěny, rozvoji i akceleraci aterosklerózy. Časté rekurentní či perzistující infekty mohou způsobovat opakovaná vzplanutí imunitního systému vedoucí k urychlení tvorby ateromových plátů a zvýšené incidence kardiovaskulárních onemocnění (koncept zátěže patogeny). Nicméně na základě dosavadních poznatků zatím nelze jednoznačně doporučit antibiotickou léčbu v prevenci kardiovaskulárních onemocnění.

Vzhledem ke vztahu parodontitida a ateroskleróza nabývá na významu dentální hygiena. V prevenci koronární nemoci štěpu u transplantovaných pacientů s prokázanou akutní cytomegalovirovou infekcí má své nezastupitelné místo gancyklovir. Statiny kromě popisovaného hypolipidemického účinku působí rovněž protizánětlivě. Budoucnost ukáže, zda se v terapii a prevenci kardiovaskulárních onemocnění uplatní léky jako imunosupresiva či vakcíny, připravené z antigenů úzce souvisejících s aterosklerózou.

Poděkování

Práce vznikla za podpory Grantu IGA MZ ČR NR 8535-3/2005 a VZ1: MSM 21620814.

Literatura

1. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-809.
2. Ophuls W. Arteriosclerosis and cardiovascular disease, their relation to infectious diseases. *JAMA* 1921; 76: 700-701.
3. Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM et al. Virus-induced atherosclerosis. *J Exp Med* 1978; 148: 335-340.
4. Epstein SE, Zhu J, Burnett MS et al. Molecular Mimicry Infection and Athe-

rosclerosis Potential Roles of Pathogen Burden and Molecular Mimicry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1417-1420.

5. Kuneš P, Krejssek J Ateroskleróza, imunitní odpověď a protein tepelného šoku HSP 65/60. *Cor Vasa* 2001; 43: 205-212.
6. Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1547-1559.
7. Kleindienst R, Xu Q, Willeit J et al. Immunology of atherosclerosis. Demonstration of heat shock protein 60 expression and T lymphocytes bearing alpha/beta or gamma/delta receptor in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1993; 142: 1927-1937.
8. Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH et al. Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase expression. *Circulation* 1998; 98: 300-307.
9. Xu Q, Luef G, Weimann S et al. Staining of endothelial cells and macrophages in atherosclerotic lesions with human heat-shock protein-reactive antisera. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993; 13: 1763-1769.
10. De Nardin E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Annals of Periodontology* 2001; 6: 30-40.
11. Stoll LL, Denning GM, Weintraub NL. Potential role of endotoxin as a proinflammatory mediator of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 2227-2236.
12. Wiedermann CJ, Kiechl S, Dunzendorfer S et al. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease. Prospective results from the Bruneck study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1975-1981.
13. Lehr HA, Sagban TA, Ihling C et al. Immunopathogenesis of atherosclerosis: endotoxin accelerates atherosclerosis in rabbits on hypercholesterolemic diet. *Circulation* 2001; 104: 914-920.
14. Seitz CS, Kleindienst R, Xu Q et al. Coexpression of heat-shock protein 60 and intercellular-adhesion molecule-1 is related to increased adhesion of monocytes and T cells to aortic endothelium of rats in response to endotoxin. *Lab Invest* 1996; 74: 241-252.
15. Levine DM, Parker TS, Donnelly TM et al. In vivo protection against endotoxin by plasma high density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 12040-12044.

16. Edfeldt K, Swedenborg J, Hansson GK et al. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. *Circulation* 2002; 105: 1158–1161.
17. Kiechl S, Lorenz E, Reindl M et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *N Engl J Med* 2002; 347: 185–192.
18. Amar J, Ruidavets JB, Bal Dit Sollier C et al. Soluble CD14 and aortic stiffness in a population-based study. *J Hypertens*. 2003; 21: 1869–1877.
19. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430–436.
20. Zeman K, Pospíšil L, Anderle J et al. Direct and indirect evidence of Chlamydia pneumoniae in patients with significant stenosis of a. carotis of atherosclerotic origin. *Scripta Medica* 2004; 77: 173–180.
21. Zeman K, Pospíšil L, Medková Z et al. Účast chlamydiové infekce ve vztahu k ukazatelům lipémie v etiologii nestabilní anginy pectoris. *Vnitř Lék* 2003; 49: 555–558.
22. Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist J et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for Chlamydia pneumoniae infection: The Azithromycin in Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infection with Chlamydia (ACADEMIC) study. *Circulation* 1999; 99: 1540–1547.
23. O'Connor CM, Dunne MW, Pfeffer MA et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events: the WIZARD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1459–1466.
24. Cercek B, Shah PK, Noc M et al. Effect of short-term treatment with azithromycin on recurrent ischaemic events in patients with acute coronary syndrome in the Azithromycin in Acute Coronary Syndrome (AZACS) trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 809–813.
25. Melnick JL, Adam E, Debaquey ME. Cytomegalovirus and atherosclerosis. *Eur Heart J* 1993; 14: 30–38.
26. Hansson GK, Robertson AK, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2006; 1: 297–329.
27. Altannavch TS, Roubalová K, Kučera P et al. Effect of human cytomegalovirus and glucose on adhesion molecules expression in cultured human endothelial cells. *Acta Virol* 2002; 46: 183–185.
28. Vliegen I, Duijvestijn A, Grauls G et al. Cytomegalovirus infection aggravates atherogenesis in apoE knockout mice by both local and systemic immune activation. *Microbes Infect* 2004; 6: 17–24.
29. Ignatius WF. Infections and their role in atherosclerotic vascular disease. *JADA* 2002; 133: 7–13.
30. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekeman Ch et al. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA* 2000; 284: 1406–1410.
31. Li L, Messas E, Batista EL jr et al. Porphyromonas gingivalis Infection Accelerates the Progression of Atherosclerosis in a Heterozygous Apolipoprotein E-Deficient Murine Model. *Circulation* 2002; 105: 861–867.
32. Beck JD, Elter JR, Heiss G et al. Relationship of Periodontal Disease to Carotid Artery Intima-Media Wall Thickness: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1816–1822.
33. Epstein SE, Zhu J, Burnett MS et al. Infection and Atherosclerosis: Potential Roles of Pathogen Burden and Molecular Mimicry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1417–1420.
34. Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C et al. Impact of viral and bacterial infectious burden on long-term prognosis in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 25–31.
35. Bainton D, Jones GR, Hole D. Influenza and ischaemic heart disease: a possible trigger for acute myocardial infarction? *Int J Epidemiol* 1978; 7: 231–239.
36. Naghavi M, Banlas Z, Siadat S. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 3039–3045.
37. Etingin OR, et al. Viral activation of the coagulation cascade: molecular interactions at the surface of infected endothelial cells. *Cell* 1990; 61: 657–666.
38. Zhou X, Caligiuri G, Hamsten A et al. LDL immunization induces T-cell-dependent antibody formation and protection against atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 108–114.
39. Maron R, Sukhova G, Faria AM et al. Mucosal administration of heat shock protein-65 decreases atherosclerosis and inflammation in aortic arch of low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation* 2002; 106: 1708–1715.
40. Marx SO, Marks AR. Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation* 2001; 104: 852–855.
41. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092–1102.
42. Chan G et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006; 113: 1578–1587.
43. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20–28.

MUDr. Petr Syrovátka

www.ikem.cz

e-mail: petr.syrovatka@seznam.cz

Doručeno do redakce: 14. 9. 2006

Přijato po recenzi: 9. 1. 2007

www.vnitrnilekarstvi.cz