

# Úloha infekce v patogenezi aterosklerózy

KAREL ZEMAN

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**, totiž zvýšená hladina fibrinogenu, C – reaktivního proteinu (CRP) jako marker zánětu, syndrom inzulinové rezistence, zvýšená hladina homocysteinu (hyperhomocysteinemie), hormonální antikoncepce u kuřáček a další, které poškozují tepenný systém a podílejí se na patogenetickém mechanismu aterosklerózy.

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 poškozené aterosklerózou, aktivované makrofágy, monocyty, T-lymfocyty a jejich působky, jež přispívají k přetrvávání zánětu. 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, cytokiny nebo metaloproteinázy.

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 Virchow (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 výzkumu poškození cév aterosklerózou infekčním agens přispěly práce v posledních desetiletích 20. století. Byli to především Finové Vile Valton, Kimmo Mattila a jejich Helsink Heart Study, Saikku a jeho spolupracovníci v letech 1988 -1992. 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 přítomen u jedinců trpících paradentózou.

Nejčastěji je ale citována *Chlamydia pneumoniae*. Vývojový cyklus *Chlamydie* je odlišný od všech ostatních mikroorganismů. *Chlamydie* jako elementární tělíčko nejprve přilne, adhezuje k povrchu buňky makrofágů nebo T-lymfocytů. Pomocí fagocytózy pronikne do buňky a asi za 10 ho-

din po vstupu se přemění na retikulární tělísko. V dalších 24 - 48 hodinách se binárním dělením přemění a opět kondenzuje 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.

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.

V roce 1999 a 2001 publikovali Wong, Zhu, Nieto se svými spolupracovníky práce poukazující na **sdužené 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, Viro Epstein-Barové, C.pneumoniae, H. pylori a dalších), jež jsou spojovány s rizikem kardiovaskulární mortality. Současně zvýšená séropozitivita protilátek více patogeny zvyšují riziko, působí synergicky a vedou k představa o tzv. „celkové zvýšené zátěži“, pro kterou Nieto v roce 1998 zvolil výraz. Pathogen burden.

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

**Séroepidemiologické studie** ukazují, že infekční agens - nejčastěji uváděná C.pneumonie - nejsou sice silně sdužena 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 mikroimunofluorescenční metody (MIF). U dospělých byly zjištěny protilátky až v 70 % a v 10 % se jednalo o infekci akutní. 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, kde je specifickým antigenem endotoxin bakterie. Dále je možné použít pro doložení protilátek ELISA metodu, kde je antigenem specifická protilátka proti proteinu tepelného šoku (cHSP60). Pozitivní

asociace s protilátkami v imunoglobulinových třídách IgA, IgG a IgC a protilátky proti tepelnému šoku aticHSP60 byla nalezena u osob postižených ischemickou chorobou srdeční, významnou stenózou arteria carotis nebo ischemickou chorobou dolních končetin.

**Histologická a imunochemická vyšetření** prokazují v aterosklerotických plátech kromě modifikovaných lipoproteinů zvýšené koncentrace oxidovaných nízkodenzitních lipoproteinů (LDL), často aktivované monocyt/makrofágy a cytotoxické lymfocyty, jež vylučují prozánětlivé faktory, cytokiny, metaloproteinázy, histamin, sérotonin a další. Jejich zvýšená koncentrace vede k syntéze proteinů akutní fáze zánětu, k C-reaktivním proteinům (CRP), které ovlivňují koagulační kaskádu (zejména fibrinogen); jsou popisovány jako další nezávislé rizikové faktory aterosklerózy.

CRP je dnes často uváděn v souvislosti s akutním, ale i chronickým zánětlivým onemocněním a u nemocných postižených s takzvaným metabolickým syndromem CRP je pentametrický reaktant zánětu syntetizovaný v játrech. Poprvé byl popsán Tillem a Francim v roce 1930.

Zvýšená hodnota wr-CRP (wide rate-CRP) nad 10mg/l je odpovědí na zvýšení koncentrace cytokinů akutní fáze. U zdravých jedinců jsou jeho hodnoty nízké 3-8mg/l a stoupají několikanásobně při akutní infekci. Chronické zánětlivé choroby včetně autoimunních a nádorových mohou být příčinou trvale zvýšených hodnot. Řada epidemiologických pozorování prokázala, že zvýšené hodnoty CRP jsou spojeny s určitým rizikem koronárních příhod, chorob 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 densitě (LDL), což naznačuje přímou integraci s aterogenními lipidy. Vývoj moderních metod umožnil měřit s vysokou citlivostí i velmi nízké hladiny CRP v séru pomocí tzv. ultra senzitivní CRP (high-sensitivity CRP) s detekčním limitem od 0,15 – 0,20 mg/l. Stoupající hodnota hs-CRP může být u rizikových jedinců předpovědí následné srdeční příhody 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 více patogeny 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.

Pokus o **léčení** infekce u nemocných s ischemickou chorobou srdeční představují četné sekundárně preventivní studie z posledního desetiletí, kde byla použita k léčbě **infekce** makrolidová antibiotika. V pilotní studii byl azitromycin 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 4 x vyšší riziko nové kardiovaskulární příhody proti nemocným bez zvýšených titrů a proti nemocným léčeným azithromycinem. Studie ROXIS podávala makrolid roxithromycin 30 dnů po akutním srdečním infarktu. U léčené skupiny byl zjištěn pokles infarktů, nestabilní anginy pectoris a úmrtí u léčené skupiny proti placebové. Jiná studie ISAR-3 zkoumala vliv makrolidového antibiotika na vznik opakovaných zúžení koronárních tepen (restenóz) po implantaci koronárního stentu. Snížení rizika restenózy víc než o 50% bylo statisticky prokázáno jen u nemocných s vyšším titrem protilátek na začátku léčby.

Ne všechny studie však byly úspěšné. V roce 2002 studie CLARIFY, kde byli pacienti po dobu 3 měsíců léčení clarithromycinem a sledování 18 měsíců, nebo v roce 2003 studie WIZARD, kde byli nemocní léčení azitromycinem po dobu 3 měsíců neprokázaly významné snížení výskytu kardiovaskulárních příhod. Až po 6 měsících byl pozorován trend k nižší incidenci úmrtí a infarktu myokardu. Podobné další studie PROVE IT - TIMI 22 a ACES, publikované v dubnu 2005, kde bylo sledováno více než 4000 pacientů se stabilní formou ischemické choroby srdeční, neprokázaly příznivý účinek, a vyvolaly tak další pochybnosti. 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 mikroorganismus nedostatečnou dávkou antibiotika nebo nedostatečnou dobou jeho podávání.

Teorie sdružené infekční zátěže více patogeny, vyšší infekční zátěží, podporují novější studie Epinola-Klein Ch. a spol. Studie prokázaly, že infekce charakterizovaná zvýšenou hladinou protilátek v séru 6 až 8 patogeny statisticky významně koreluje s pokročilou aterosklerózou a vyšší mortalitou než u jedinců se séropozitivitou vůči 0 až 3 patogenům. Studie STATIMA u nemocných s infarktem myokardu a nestabilní anginou pectoris namířená proti C. 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.

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 vzta-  
hu.

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 zda je infekce jeho příčinou.\*

\* Literatura je k dispozici u autora: kzeman@fnusa.cz.



B. Morisotová: Na balkóně, 1872