

О.Е. ПОТЕХИН, В.С.МАЛЫШЕВ  
Медицинский центр Управления  
делами Президента РФ,  
Институт аллергологии и  
клинической иммунологии,  
Москва

УДК 616.12/.13-004.6:616.9

## РОЛЬ ИНФЕКЦИИ CHLAMYDIA PNEUMONIAE В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА СОСУДОВ СЕРДЦА.

Существует связь между наличием антител к *Chlamydia pneumoniae* и наличием атеросклероза. С помощью полимеразной цепной реакции и иммуногистохимических методов выявлено наличие *Chlamydia pneumoniae* в пораженных атеросклерозом сосудах.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** атеросклероз, *Chlamydia pneumoniae*.

### THE ROLE OF CHLAMYDIA PNEUMONIAE IN DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS OF VESSELS OF HEART.

*O.E. POTEKHIN, V.S. MALYSHEV*

*Governmental Medical Center, Institute of Allergology and Clinical immunology, Moscow*

*Chlamydia pneumoniae* is ubiquitous pathogen that causes acute respiratory disease. Seroepidemiologic studies have associated *Chlamydia pneumoniae* with coronary artery disease. The simultaneous detection of IgA and IgG - specific antibodies to *Chlamydia pneumoniae* is used for diagnosis of infection of *Chlamydia pneumoniae*. The detection of DNA of *Chlamydia pneumoniae* has the important significance for determination of a role of *Chlamydia pneumoniae* in origin of atherosclerosis. As was shown by a number of researches *Chlamydia pneumoniae* associates with the changed lipids metabolism. Positive effect of treatment of infection of *Chlamydia pneumoniae* on development of atherosclerosis is necessary to consider for the association and potential role of *Chlamydia pneumoniae* in cardiovascular disease.

**KEY WORDS:** atherosclerosis, *Chlamydia pneumoniae*.

К общепринятым факторам развития коронарной патологии в настоящее время принято относить курение, сахарный диабет, гипертоническую болезнь и гиперхолестеринемию. Однако эти факторы не могут

объяснить до конца временные и географические различия в распространенности заболеваний сосудов сердца. Это вызывает увеличение числа исследований по выявлению новых факторов риска данной па-

тологии. Последние клинические данные и результаты экспериментов над животными свидетельствуют о косвенной роли в возникновении данной патологии таких инфекций как цитомегаловирус, герпесвирусы, *Helicobacter pylori*. Более строгие доказательства существования подобной связи были получены для облигатного внутриклеточного микроорганизма - *Chlamydia pneumoniae*. Данный микроорганизм принято считать причиной 25% острых респираторных заболеваний и ряда случаев обструктивных заболеваний легких. Несмотря на большую значимость данных заболеваний, существование связи между хламидийной инфекцией и развитием атеросклероза сосудов сердца также вызывает в последнее время повышенный интерес.

Данный организм впервые был изолирован в 1965 году в Тайване. Инфекция была выявлена у пациентов, страдающих острыми воспалительными заболеваниями легких и получила название TWAR (Taiwan acute respiratory) [7]. По оценкам разных авторов *Chlamydia pneumoniae* может вызывать около 10% эндемической пневмонии (до 50% эпидемической), около 5% случаев бронхита, 2% - фарингита [3].

Носительство антител класса IgG к *Chlamydia pneumoniae* широко распространено в мире, достигая пика в возрастной группе старше 50 лет (до 50%) [6,14]. Возбудитель сложно поддается культивированию и до последнего времени о его распространенности можно было судить только по наличию в сыворотке специфических антител. В этой связи возникает проблема дифференциации между персистенцией инфекции и носительством анamnестических антител. Серологические критерии хронической инфекции являются достаточно спорными. Частично о носительстве инфекции свидетельствует одновременное наличие специфических антител класса IgA и IgG [8].

История данной проблемы начинается с 1988 года, когда финскими исследователями было показано, что больные ишемической болезнью сердца имеют более высокий титр IgA-антител к *Chlamydia pneumoniae*. Однако, как показали дальнейшие исследования, острая инфекция может протекать без детектируемого антительного ответа и только наличие положительной полимеразной цепной реакции (ПЦР) можно считать абсолютным критерием инфекции [3,8]. Использование иммуноферментных тест-систем, основанных на цельных антигенах *Chlamydia pneumoniae* осложняется существованием перекрестной реактивности антител к другим видам рода *Chlamydia* и к другим Грам-негативным бактериям и даже к белку высокотемпературного шока [5,15,17]. Атеросклероз часто ассоцииру-

ется с наличием антител к данному белку, что может приводить к ложным заключениям в серологических исследованиях, касающихся взаимосвязи атеросклероза и хламидийной инфекции.

Анализ публикаций, посвященных результатам исследований относительно носительства антител к *Chlamydia pneumoniae* и наличием атеросклероза, показал, что получены результаты, свидетельствующие об существовании подобной ассоциации. В большинстве данных работ исследовали уровень специфических антител класса IgG и реже антител класса IgA и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Исследования, где проводилось одновременное определение IgG и IgA и ЦИК показали следующие результаты: в 5 исследованиях была установлена ассоциация заболеваний сосудов сердца с одновременным носительством IgA и IgG к *Chlamydia pneumoniae*, в 3 только с носительством IgG, в 2 только с IgA и в 3 только с ЦИК [21].

Наряду с серологическими исследованиями в настоящее время интенсивно проводятся работы по диагностике *Chlamydia pneumoniae* в атеросклеротических бляшках венечных и других артерий с помощью полимеразной цепной реакции и иммуногистохимических методов. Данные методы позволяют напрямую определить наличие *Chlamydia pneumoniae* в пораженных атеросклерозом сосудах. По сравнению с ПЦР иммуногистохимические методы показали больший процент положительных результатов в отношении *Chlamydia pneumoniae*. Исследователи связывают этот факт с возможной перекрестностью реактивностью антител, используемых в данном тесте, а также с тем, что атеросклеротическая ткань обладает определенным ингибирующим эффектом на ПЦР. Анализ литературных данных показал, что иммуногистохимические методы подтверждают наличие *Chlamydia pneumoniae* в атеросклеротических бляшках, у 15–100% больных, перенесших артерэктомии [21].

Анализ исследований, выполненных с помощью ПЦР показал, что *Chlamydia pneumoniae* выявлялась в 2-60% образцах, полученных в результате артерэктомии у пациентов с атеросклерозом и только в 0-43% образцах сосудистой стенки, полученных от пациентов без признаков атеросклероза сосудов [21]. При этом было установлено, что наличие титра IgG-антител к *Chlamydia pneumoniae* выше 1:256 четко ассоциируется с присутствием *Chlamydia pneumoniae* в сосудах сердца [4]. В тоже время было показано, что наличие *Chlamydia pneumoniae* чаще встречается при атеросклеротических изменениях средней степени и реже в далеко зашедших формах атеросклероза [20].

Эти исследования не могут дать ответа на вопрос о первичности поражения сосудов атеросклерозом или хламидиями. Как было показано рядом исследований, носительство *Chlamydia pneumoniae* ассоциируется с измененным метаболизмом липидов. У серопозитивных лиц было установлено наличие повышенного уровня холестерина и сниженного уровня липопротеинов высокой плотности [19]. В экспериментах на мышах был установлен прямой атерогенный эффект инфекции *Chlamydia pneumoniae*, который напрямую зависил от изначально повышенного уровня сывороточного холестерина. Гистологическое исследование сосудов подопытных животных, инфицированных *Chlamydia pneumoniae*, и получавших пищу богатую холестерином, показало значительные изменения сосудистой стенки по сравнению с неинфицированными животными [18]. Сейчас становится все более ясно, что *Chlamydia pneumoniae* взаимодействует на клеточном уровне с факторами, приводящими к атеросклерозу. *Chlamydia pneumoniae* может инфицировать эндотелиальные клетки, клетки гладкой мускулатуры и макрофаги, которые непосредственно участвуют в патогенезе атеросклероза. Вероятнее всего решающую роль здесь играют легочные макрофаги, которые могут переносить *Chlamydia pneumoniae* током крови в сосуды сердца. Затем *Chlamydia pneumoniae* берет на себя роль пускового механизма, вызывающего воспалительные изменения в сосудах и последующее развитие атеросклероза. По последним данным, полученным в экспериментах на мышах канадскими исследователями, поверхностный белок хламидии имеет сходную антигенную структуру с мышинным миозином. В результате иммунного ответа на хламидийную инфекцию запускается аутоиммунная реакция на собственный миозин [1] и возникает воспаление сердечной ткани. Это объясняет, то что у лиц с более высоким титром антител к *Chlamydia pneumoniae* имеется повышенный риск возникновения поражения сосудов сердца.

К настоящему моменту было проведено небольшое число исследований, касающихся влияния антибиотикотерапии на течение атеросклероза [9]. Однако они принесли весьма обнадеживающие результаты. Пациенты, страдающие ишемической болезнью сердца и имеющие антитела к *Chlamydia pneumoniae*, получали азитромицин по 500 мг в день per os в течение 3 дней (1-2 курса). В результате проведенного лечения было отмечено 5-кратное снижение количества

приступов болезни и редукция титра IgG-антител к *Chlamydia pneumoniae* [10]. В аналогичном исследовании 88 пациентов, перенесших чрескожную коронарную реваскуляризацию получали азитромицин по 500 мг в день в течение первых 2 дней по 250 мг в день в последующие 28 дней или плацебо. Спустя 6 месяцев, пациенты, принимавшие азитромицин имели меньшую частоту рестеноза коронарных артерий (9% против 16%) и снижение числа приступов (40% против 60%) [13]. В другом исследовании, включавшем 202 пациента с нестабильной стенокардией, половина больных получала антибиотик рокситромицин по 150 мг 2 раза в день в течение 30 дней, а другая половина больных получала плацебо. После 30 дней лечения было отмечено статистически значимое снижение количества приступов в группе больных, получавших антибиотик [11]. Оценивая положительный эффект антибиотикотерапии на течение ишемической болезни сердца следует принимать во внимание существование общего противовоспалительного действия, оказываемого антибиотиками, что в свою очередь может влиять на течение атеросклероза. Приведенные результаты использования антибиотикотерапии для лечения ишемической болезни сердца пока не позволяют делать какие-либо окончательные выводы. Для этого необходимо проведение большого числа подобных исследований.

В заключение хотелось бы отметить что, несмотря на имеющиеся обнадеживающие результаты исследований, касающихся участия *Chlamydia pneumoniae* в патогенезе атеросклероза, до сих пор не получено абсолютных доказательств определяющей роли данного микроорганизма в развитии данной патологии. В этой связи весьма перспективными выглядят результаты последних исследований, проведенных с помощью ПЦР, которые подтверждают наличие *Chlamydia pneumoniae* в мононуклеарных клетках периферической крови [2]. Было установлено, что *Chlamydia pneumoniae* выявляется в мононуклеарных клетках периферической крови у 8,8 % мужчин, страдающих патологией коронарных артерий против 2,9% в контрольной группе. В тоже время у женщин подобной ассоциации не обнаружено. Ценность полученных результатов заключается по нашему мнению в использовании данного теста в качестве специфического индикатора риска атеросклеротического поражения сосудов сердца и критерия для отбора пациентов, подлежащих антихламидийной терапии [22].

## Литература:

1. Berger A., Autoimmune reaction links chlamydia to heart disease. //BMJ - 1999 – 318 – p.625.
2. Boman J., Soderberg S., Forsberg J. et al. High prevalence of Chlamydia pneumoniae DNA in peripheral blood mononuclear cells in patients with cardiovascular disease and in middle-aged blood donors. //J. Infect. Dis. – 1998 –178 – p.274-277.
3. Chirgwin K., Roblin P.M., Gelling M. et al. Infection with Chlamydia pneumoniae in Brooklyn. //J. Infect. Dis. – 1991 –163 – p.757-761.
4. Davidson M., Kuo C.C., Middaugh J.P. et al. Confirmed previous infection with Chlamydia pneumoniae (TWAR) and its presence in early coronary atherosclerosis. //Circulation - 1998 – 98 – p.628-633.
5. Domeika M., Domeika K., Paavonen J. et al. Humoral immune response to conserved epitopes of Chlamydia trachomatis and human 60-kDa heat-shock protein in women with pelvic inflammatory disease. // J. Infect Dis. – 1998 –177 – p.714-719
6. Einarsson S, Sigurdsson HK, Magnusdottir SD et al. Age specific prevalence of antibodies against Chlamydia pneumoniae in Iceland. //Scand. J. Infect. Dis. – 1994 – 26 – p.393-397.
7. Grayston JT, Kuo CC, Wang SP et al. A new Chlamydia psittaci strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. //N. Engl. J. Med – 1986 – 315 – p.161-168.
8. Grayston JT. Chlamydia pneumoniae, strain TWAR. //Chest – 1989 – 95 – p.664-669.
9. Grayston JT. Antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae for secondary prevention of cardiovascular events [editorial]. //Circulation – 1998 – 97 – p.1669-1670.
10. Gupta S., Leatham E.W., Carrington D. et al. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. //Circulation – 1997 – 46 – p.404-407.
11. Gurfinke I E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. //Lancet – 1997 – 350 – p.404-407.
12. Hyman CL, Augenbraun MH, Roblin PM, et al. Asymptomatic respiratory tract infection with Chlamydia pneumoniae TWAR. //J Clin Microbiol – 1991 –29 –p.2082-2083.
13. Jackson LA, Wang S-P, Douglas K, Cooke DB, Grayston JT. Azithromycin treatment following percutaneous coronary revascularization procedures: a pilot study. Detection of Chlamydia pneumoniae bacteremia in patients with symptomatic coronary atherosclerosis. /In: Abstracts of the 4th International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins and Ketolides; 1998; Barcelona, Spain. 1998; Abstract 4.16.
14. Kanamoto Y, Ouchi K, Mizui M et al. Prevalence of antibody to Chlamydia pneumoniae TWAR in Japan. //J Clin Microbiol. – 1991 – 29 – p.816-818.
15. Kern DG, Neil MA, Schachter J. A seroepidemiologic study of Chlamydia pneumoniae in Rhode Island: evidence of serologic cross-reactivity. //Chest – 1993 – 104 – p.208-213.
16. Kuo C.C., Jackson L.A., Campbell L.A., Grayston J.T. Chlamydia pneumoniae. Clin. //Microbiol Rev – 1995 – 8 – p.451-461.
17. Maurin M, Eb F, Etienne J et al. Serological cross-reactions between Bartonella and Chlamydia species: implications for diagnosis. //J Clin Microbiol – 1997 –35 – p.2283-2287.
18. Moazed T.C., Kuo C.C., Grayston J.T., Campbell L.A., Evidence of systematic dissemination of C.pneumoniae infection via macrophages in the mouse. //J. Infect. Dis. – 1998 – 177 – p.1322-1325.
19. Murray L.J., O'Reilly D.P.J., Ong G.M.L. et al., Chlamydia pneumoniae antibodies are associated with an atherogenic lipid profile. //Heart – 1999 – 81 –p.239-244.
20. Thomas M., Wong Y.K., Thomas D., et al. Direct detection of C. pneumoniae DNA at multiple sites in human coronary arteries post mortem and its relationship to the histological severity (Stary grade) of associated atherosclerotic plaque. /In: Stephens RS, Byrne GI, Christiansen G, et al, eds. Chlamydial infections. Proceedings of the ninth international symposium on human chlamydial infection. International Chlamydia Symposium, San Francisco, -1998 – p.199-202.
21. Wong Y.K., Gallagher P.J., Ward M.E. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. //Heart – 1999 – 81 – p.232-238.
22. Wong Y.K., Dawkins K.D., Ward M.E. Circulating DNA as a predictor of coronary artery disease. //J. of the American College of Cardiology, - 1999 –34 – p.1435-1439.