

Chlamydia pneumoniae – przyczynowy patogen czy przypadkowy świadek rozwoju miażdżycy?

prof. dr hab. n. med. Wiesława Tracz

Klinika Chorób Serca i Naczyń, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II



Od czasu pierwszych publikacji wskazujących na związek pomiędzy obecnością przeciwciał przeciwko *Chlamydia pneumoniae* (ChP) w surowicy a występowaniem objawów choroby niedokrwiennej serca upłynęło już ponad 20 lat [1], a wyniki badań nadal nie pozwalają na jednoznaczne ustalenie bezpośredniego związku między infekcją tym drobnoustrojem a rozwojem blaszki miażdżycowej.

Chlamydia pneumoniae jest bardzo rozpowszechnionym patogenem – ocenia się, że prawie wszyscy ludzie przebywają, w różnym okresie życia, zakażenie ChP [2, 3]. Wśród osób w wieku powyżej 20 lat swoiste przeciwciała w klasie IgG występują u ok. 50% badanych. Częstość występowania przeciwciał zwiększa się wraz z wiekiem, stwierdzano je aż u 75% badanych w wieku podeszłym. Znakomita większość prac wskazuje na istnienie związku pomiędzy seropozytywnością a miażdżycą tętnic (nie tylko wieńcowych), a także na wpływ infekcji na przebieg choroby wieńcowej po leczeniu interwencyjnym [5, 6]. Niemniej, istnieją także badania, w których nie potwierdzono tego związku [2, 4].

Wiadomo, że dostępne obecnie testy serologiczne mają wiele ograniczeń w zakresie możliwości różnicowania pomiędzy zapaleniem ostrym, przebyłym i przewlekłym. Wykrycie przeciwciał klasy IgA może świadczyć o zakażeniu aktywnym lub świeżo przebyłym, a przeciwciała klasy IgG utrzymują się w surowicy po wygaśnięciu aktywnego zakażenia [3].

W 1992 r. opublikowano pierwsze wyniki badań mających na celu określenie występowania ChP wewnątrz zmian miażdżycowych, co miało świadczyć o roli ChP w powstawaniu blaszki miażdżycowej [2, 4]. Badania prowadzone w wielu ośrodkach na świecie przy użyciu szeregu metod badawczych [takich jak: mikroskopia elektronowa, immunocytochemia, immunofluorescencja, hybrydyzacja *in situ*, reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR)] wykazały obecność ChP w blaszkach miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u 10–70% chorych, u ponad 40% osób z miażdżycowym zwężeniem tętnic szyjnych, a także u chorych ze zwężeniami tętnic biodrowych i zmianami miażdżycowymi aorty. Dla wielu autorów wyniki te stanowią potwier-

dzenie hipotezy o udziale ChP w procesie aterogenezy. Nadal nie uzyskano jednak jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy infekcja ChP może inicjować powstawanie zmian miażdżycowych, czy też „tylko” przyczynia się do zaostrzenia procesu aterogenezy.

Autorzy przedstawionej pracy, Hedayat i wsp., zastosowali PCR do oceny występowania DNA ChP w blaszkach miażdżycowych w stosunkowo dużej grupie chorych poddawanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego. W komentowanej pracy autorzy stwierdzili stosunkowo małą częstość występowania tego patogenu (23% chorych). Obecność ChP wiązała się ze znamienne częściej występującą hipercholesterolemią, znamienne wyższym stężeniem cholesterolu LDL i znamienne niższym stężeniem cholesterolu HDL. W literaturze dostępne są rozbieżne dane dotyczące potencjalnego związku pomiędzy czynnikami ryzyka choroby wieńcowej (w tym – hiperlipidemią) a infekcją ChP. Wyniki pracy Hedayat i wsp. nasuwają myśl, że niekorzystny profil lipidowy może (poprzez uszkodzenie śródbłonna) sprzyjać usadowieniu się infekcji ChP w blaszkach miażdżycowych. Z drugiej zaś strony wiadomo, że infekcja ChP – poprzez bezpośrednie działanie na śródbłonek i ścianę naczyń, jak również aktywację ogólnoustrojowych mechanizmów zapalnych – może stymulować aterogenezę. W szczególności ogólnoustrojowe konsekwencje infekcji obejmują zwiększenie aktywności układu krzepnięcia (w tym zwiększenie aktywności tromboksanu A2, zmniejszenie aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu i aktywację płytek krwi), zmniejszenie stężenia HDL, zwiększenie stężenia trójglicerydów, nasilenie oksydacji LDL oraz zwiększoną produkcję białek ostrej fazy i aktywację makrofagów [2]. Istnieją jednak doniesienia, które nie potwierdzają związku pomiędzy infekcją ChP a „aterogennym” profilem lipidowym [7].

Niezależnie od tego, czy kolonizacja blaszki miażdżycowej przez ChP jest skutkiem uszkodzenia miażdżycowego, czy też stanowi mechanizm przyczyniający się do rozwoju miażdżycy, stwierdzenie obecności ChP w blaszkach miażdżycowych było podstawą opracowania programów terapii farmakologicznej. Przeprowadzone duże próby kliniczne z randomizacją chorych w różnych stadiach choroby wieńcowej (ROXIS, ACADEMIC, WIZARD) [8–10], obejmujące stosowanie m.in. antybiotyków makrolidowych o dużej aktywności w stosunku do ChP, przyniosły rozróż-

rowujące wyniki. Zwłaszcza w badaniu WIZARD obejmującym niemal 8000 chorych po przebytych zawałach serca, przydzielonych losowo do 3-miesięcznej terapii azytromycyną lub placebo, nie stwierdzono – w okresie ponadrocznej obserwacji – wpływu leczenia na niekorzystne wydarzenia kliniczne obejmujące zgon, ponowny zawał serca, konieczność rewaskularyzacji czy hospitalizację z powodu zaostrzenia choroby wieńcowej [10]. Nieskuteczność terapii makrolidami u chorych z grup wysokiego ryzyka nie stanowi jednak jednoznacznego dowodu przeciw niekorzystnemu wpływowi infekcji ChP na rozwój blaszki miażdżycowej [11]. Aterogeneza jest procesem wieloczynnikowym, a interakcje pomiędzy poszczególnymi mechanizmami patogenetycznymi mogą nie poddawać się „prostym” interwencjom terapeutycznym. Synergistyczne proaterogenne działanie dyslipidemii i infekcji ChP sugerowane przez Hedayat i wsp. wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach.

Piśmiennicwo

1. Saikku P, Leinonen 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: 983-6.
2. Kruk M, Przytuński J, Deptuch TW, et al. Rola zakażenia Chlamydia pneumoniae w chorobie wieńcowej. *Kardiologia Polska* 2000; 53: 152-8.
3. Stepień E, Pieniążek P, Branicka A. Zakażenia Chlamydia pneumoniae – metody diagnostyczne. *Przegląd Lek* 2001; 58: 142-6.
4. Karyński M, Grzesiowski P. Zakażenia Chlamydia pneumoniae a miażdżycy tętnic – aktualny stan wiedzy. *Nowa Medycyna – Medycyna Zakażeń* 1999; 1: 9. http://www.czytelnia.medycznapl.nm_me09.php
5. Pieniążek P, Karczewska E, Stepień E, et al. Incidence of Chlamydia pneumoniae infection in patients with coronary artery disease subjected to angioplasty or bypass surgery. *Med Sci Monit* 2001; 7: 995-1001.
6. Przewłocki T, Kabtak-Ziembicka A, Pieculewicz M, et al. Infekcja Chlamydia pneumoniae i białka zapalne u chorych po CABG poddanych przeszskórnej rewaskularyzacji z powodu nawrotu dolegliwości stenokardialnych. *Post Kardiol Interw* 2006; 2: 87-93.
7. Bahramand AR, Bahadori M, Hossaini A, et al. Chlamydia pneumoniae DNA is more frequent in advanced than in mild atherosclerotic lesions. *Skand J Infect Dis* 2004; 36: 119-23.
8. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, et al. Randomized trial of roxithromycin in non-Q wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. *Lancet* 1997; 350: 404-7.
9. Muhlestein JB, Anderson JL, Carlquist JF, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease. Primary clinical results of the ACADEMIC study. *Circulation* 2000; 102: 1755-60.
10. 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: 1459-66.
11. Watson C, Alp NJ. Role of Chlamydia pneumoniae in atherosclerosis. *Clin Science* 2008; 114: 509-31.