УДК 616.13-004.6-092

CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE И АТЕРОГЕНЕЗ: СВИДЕТЕЛЬ ИЛИ ГЛАВНЫЙ ПОДОЗРЕВАЕМЫЙ? (ОБЗОР)

Н.С. Карпунина, А.В. Туев,
ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия»

Карпунина Наталья Сергеевна *– e-mail: karpuninapsma@mail.ru*

В обзоре представлены имеющиеся на сегодняшний день литературные данные о взаимосвязи некоторых микроорганизмов с развитием атеросклеротических изменений в сосудах. Особое внимание уделено возможной роли хламидийной инфекции на всех этапах атерогенеза, обозначены трудности диагностики, обобщены результаты проспективных исследований по использованию антибиотиков в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: C. pneumoniae, атерогенез, антибиотикотерапия, проблемы диагностики.

The recent data about the interactions of some microorganisms and atherosclerotic lesions in different vessels are represented in this review. Special attention is paid to the potential role of chlamydial infection during all the stages of atherogenesis, diagnostic difficulties are discussed, the results of prospective studies, dedicated to the evaluation of antibiotic usage in the treatment of cardiovascular diseases, are summarized.

Key words: C. pneumoniae, atherogenesis, antibiotics, diagnostic difficulties.

Признание атеросклероза (АС) с момента его инициации до различных клинических проявлений воспалительным заболеванием послужило поводом для возникновения целого направления в изучении сосудистой патологии. Помимо хорошо известных, традиционных факторов риска АС, обозначились новые, потенциально управляемые, такие как гипергомоцистеинемия и инфекции. «Инфекционная» теория атерогенеза, насчитывающая не менее 100 лет, получила очередное подтверждение благодаря нескольким микроорганизмам, выступающим в качестве стимуляторов воспалительной реакции. Различные вирусные и бактериальные инфекции могут взаимодействовать с классическими факторами сердечно-сосудистого риска, а также с другими провоспалительными триггерами, обеспечивая системные и локальные эндоваскулярные воспалительные изменения, приводящие к прогрессированию атеросклероза вплоть до клинически значимых атеротромботических событий. Инфекционная гипотеза основывается на данных, полученных в ходе разнообразных исследований – сероэпидемиологических, с определением микроорганизмов в бляшках, на животных моделях, подтверждающих возникновение либо прогрессирование АС под влиянием вирусов и бактерий; демонстрирующих возможность микробов или их компонентов индуцировать проатерогенный или протромботический ответ в клетках, участвующих в атерогенезе (моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки); наконец, исследований по антибиотикотерапии и профилактике атеросклероза [1–7].

Список инфекционных агентов, «замеченных» в связи с АС, включает более 20 наименований, в их числе стрептококки, вирус Коксаки В, аденовирусы, вирус гепатита А, ВИЧ, герпесвирусы и др. В последнее время появляются данные о возможном влиянии возбудителей пародонтита. Однако, наиболее изученными в этом контексте являются Chlamydophila pneumoniae, Helicobacter pylori и Cytomegalovirus (CMV).

По данным ряда исследований CMV имеет отношение к трем заболеваниям артерий: субклинический атеросклероз, рестенозы после ангиопластики и посттрансплантационный артериосклероз [8]. В каждом случае определяются высокие титры противовирусных IgG, что не может однозначно свидетельствовать о роли вируса, особенно с учетом того, что его носительство повсеместно широко распространено, а однократное измерение титра иммуноглобулинов не исключает латентную инфекцию, либо ее реактивацию, а также вариабельность получаемых результатов из разных лабораторий. Возможно этим объясняется отсутствие четких доказательств в ретроспективных и проспективных исследованиях, пытающихся объединить серопозитивность к CMV с начальными атеросклеротическими изменениями, либо традиционными факторами риска, случаями инфаркта миокарда, внезапной смерти, ишемического инсульта, а также с уровнем С-РП. Исключение составляют пациенты с рестенозом после ангиопластики и реципиенты донорских органов: выявление высокого титра анти-CMV IgG являлось независимым предиктором рестеноза, а пациенты, находящиеся на иммуносупрессивной терапии по данным проспективного исследования имели ускоренный рост атеросклеротических бляшек на первом году наблюдения.

Попытки выявить вирусный материал в коронарных артериях и венозных шунтах при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) не увенчались успехом, а единичные положительные результаты по определению вирусных нуклеиновых кислот в участках артериосклероза у больных, перенесших трансплантацию органа, выполнены с использованием различных технических подходов и не могут унифицированно интерпретироваться.

In vitro наблюдения свидетельствуют в пользу возможной этиологической роли CMV: экспрессия хемокинов и ростовых

факторов, обусловленная присутствием вируса, может стимулировать как миграцию гладкомышечных клеток (ГМК) из адвентиции и медии в интиму, так и их пролиферацию. CMV-инфекция усиливает захват окисленных ЛПНП макрофагами и ГМК, способствуя формированию пенистых клеток.

Эксперименты на животных, в том числе и с применением ганцикловира с целью уменьшения воспаления и степени рестеноза в аортальных аллографтах у крыс, также подтверждают участие CMV в вышеописанных заболеваниях, тем не менее, требуются дальнейшие разнонаправленные исследования для окончательного определения роли и места этого патогена в атерогенезе.

Поводом для обсуждения возможной роли микробов полости рта послужили наблюдения за индейцами Pima, у которых периодонтит был признан независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). К потенциальным «виновникам» в настоящее время относятся: Porphyromonas gingivalis, Bacteroides forsythus, Campylobacter rectus, Fusobacterium nucleatum, Treponema spp., Prevotella spp. Предполагается, что эти бактерии могут влиять на течение атеросклероза напрямую, колонизируя сосудистый эндотелий, либо косвенно, продуцируя метаболиты, которые повышают провоспалительную и протромботическую активность в сосудистой стенке. В частности, Porphyromonas gingivalis способны стимулировать агрегацию тромбоцитов [8].

Гораздо меньшее количество наблюдений в литературе касается роли Helicobacter pylori. Имеющиеся сероэпидемиологические исследования противоречивы и нестандартизованы, случаи выделения микроба из атером единичны [9, 10], отсутствует какая-либо связь титра антител к Helicobacter pylori с течением инфаркта миокарда [4].

Напротив, с большей достоверностью накопленные данные указывают на возможное участие хламидий в развитии кардиоваскулярной патологии.

Хламидии – общеизвестные возбудители пситтакозов, трахомы, легочной и генитальной патологии. Благодаря способности реплицироваться в разных типах клеток и, в первую очередь, в макрофагах и клетках эндотелия, они потенциально представляют опасность для различных систем человеческого организма. Возбудитель – Chlamydophila pneumoniae – описан после выделения в США в 1983 г. инфекционного агента AR 39 из фарингеального смыва больного ОРЗ и установления его идентичности с выделенным в 1965 г. микробным агентом TW 183. Дальнейшее его изучение позволило отнести данный микроорганизм, названный штаммом TWAR, к хламидиям. Впоследствии этот новый вид получил название C. pneumoniae. В соответствии с измененной классификацией виды Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci и Chlamydia pecorum выделены в отдельный род Chlamydophila.

Толчок к хламидийному «буму» дала работа J.B. Muhlestein и соавт. [11]. К настоящему времени накоплен и обобщен в литературе 20-летний опыт изучения возможной роли C. pneumoniae в инициации и прогрессировании атеросклероза, однако, среди ученых по-прежнему нет единого мнения по этой проблеме. В этой связи в обзоре предпринята попытка систематизировать имеющиеся данные с точки зрения различных диагностических и статистических подходов, в том числе, повышающих степень достоверности результатов.

Сероэпидемиологические иследования. В 1988 году Saikku et al. [5] впервые опубликовал данные о том, что у пациентов с ИБС в сыворотке значительно чаще, чем у здоровых, встречаются высокие титры IgG и IgA к C. pneumoniae. С того времени было выполнено более 150 сероэпидемиологических исследований, часть из них вновь подтвердила результаты Saikku et al. [1, 3, 7, 12–16]. Выявлена также ассоциация серопозитивности к C. pneumoniae и HLA-B*35 у пациентов с ИБС [17]. Следует отметить, что все наблюдения отличаются друг от друга выбором обследуемых контингентов, стадий атеросклероза и титрами, принятыми в качестве минимально положительных.

Проспективные исследования, в которых результаты были стандартизованы с учетом традиционных факторов риска, существенно минимизировали связь между титрами антихламидийных IgG и возможностью возникновения коронарного события в будущем. Более того, наличие повышенного титра антител к C. pneumoniae у лиц с предшествовавшим сердечно-сосудистым заболеванием не ассоциировалось с увеличением риска новых катастроф [3, 5, 6, 18].

Критическому анализу подвергается и выбор серологического метода диагностики хламидийной инфекции [2, 19]. Самыми частыми приемами являются микроиммунофлюоресценция (МИФ) и иммуноферментная методика ELISAs. Однако МИФ нередко дает перекрестные реакции с антителами к другим видам хламидий. Кроме того, до настоящего времени не разработаны четкие критерии серологической дифференцировки хронической латентной, активной либо перенесенной инфекции, что затрудняет трактовку результатов. Выявление антител с последующей культуральной диагностикой для решения этого вопроса остается практически недоступным. Ошибки в интерпретации также возможны за счет «человеческого фактора» и вариации методики в зависимости от лаборатории. На качество результата влияет тип, степень очищенности и концентрация используемого антигена. Еще одним существенным недостатком МИФ можно считать отсутствие корреляций с эндоваскулярным присутствием C. pneumoniae, которое определяется с помощью ПЦР [6, 20].

В отличие от МИФ, иммуноферментные методики легче воспроизводятся, требуют меньше времени и дают большую объективность благодаря фотометрическому считыванию показателей, не уступая по чувствительности МИФ.

В целом, серологические методы диагностики не позволяют однозначно ответить на вопрос о роли хламидийной инфекции в атерогенезе, более того, до настоящего времени

не определен максимально достоверный для использования тест.

Детекция C. pneumoniae в атеросклеротической бляшке при помощи электронной микроскопии (ЭМ). Результативность этого метода варьирует от 0 до 62% по данным разных исследований. Хламидии определяли в ГМК, пенистых клетках, экстрацеллюлярном матриксе и в участках фиброза. Степень выраженности атеросклероза не влияла на частоту выявления микроорганизмов. Попытка оценить чувствительность метода предпринималась при одновременной микроскопии и детекции генома хламидий с помощью ПЦР. При сочетанном выявлении чувствительность ЭМ составила 64,5%, хотя сам по себе метод существенно уступает ПЦР в чувствительности по отношению к микроорганизмам. Однако в связи с неубедительной интерпретацией ЭМ-изображений, в настоящее время невозможно дать какие-либо заключения с использованием только этого метода [5].

Результативность культуральной диагностики при атеросклерозе. Количество штаммов C. pneumoniae, изолированных из атером, не превышает 7,4% от всех исследуемых образцов, при этом рекомендуется проводить 4–6 пассажей в ходе культивирования. Метод в данном случае обладает низкой чувствительностью (87,5% в сравнении с ПЦР), во многом зависит от возможностей лаборанта отличить истинные включения микробов от артефактов в ходе отбора материала для культивирования, дает массивные неспецифические реакции за счет субстрата, инокулированного при пассажах.

Детекция C. pneumoniae в атеросклеротически измененных артериях с помощью ПЦР.

К 2004 году в литературе были представлены отчеты по 63 исследованиям, посвященным ПЦР-диагностике C. pneumoniae при атеросклерозе, в том числе ПЦР с обратной транскрипцией, последующей гибридизацией и валидированными праймерами. Материалом для исследования служили артерии и вены, ткани были нативными, замороженными, фиксированными. В среднем, результат был положительным в 31,6% от всех образцов с достоверным падением результативности до 24,5% после гибридизации (p=0,0009). Выявляемость C. pneumoniae в склерозированных сосудах варьировала от 0 до 100% [21]. Следует сказать, что до 6,5% образцов, взятых из неизмененных сосудов, также были ПЦР-положительными. К недостаткам метода в данном случае можно отнести невозможность получения прижизненного материала (стенки сосуда), кроме того, в атеросклеротически измененных тканях зачастую присутствуют ингибиторы ПЦР [2]. При сравнительном анализе результатов исследований одних и тех же образцов, выполненных в разных лабораториях, наилучший процент совпадений не превышал 25%. Низкая воспроизводимость многих результатов, вероятно, связана с наличием очень небольшого количество микроорганизмов в сосудистой стенке и их низкой плотностью распределения в материале. С другой стороны, 19% контрольных исследований заведомо негативных образцов трактовались как положительные, что может свидетельствовать о контаминации как о существенной проблеме данного метода.

Метод гибридизации in situ описан в трех работах, результаты которых не дают однозначных рекомендаций в отношении его использования [5].

Способ определения C. pneumoniae в моноцитах периферической крови. Анализ 19 имеющихся в доступной литературе исследований заставляет скептически относиться к этому методу диагностики. Пессимизм обусловлен большой долей позитивных результатов в контрольных группах (здоровые доноры без явных изменений сосудистой стенки) – 47% против 59,4% у лиц с коронарным атеросклерозом. Все исследования, посвященные взаимосвязям с серопозитивностью, выявлением ДНК хламидий в атеромах, представляют противоречивые результаты [2, 5, 22].

Иммуногистохимическая (ИГХ) диагностика. Применение метода ограничено следующими обстоятельствами: субъективность прочтения иммунофлуоресцентных тестов, гетерогенность элементарных телец C. pneumoniae, невозможность подтверждения результатов с ипользованием видоспецифичных антител в некоторых исследованиях, неопределенность чувствительности метода. Следует отметить, что серопозитивность, как и в случае с ПЦР, не коррелирует с положительными иммуногистохимическими результатами. Число ложнопозитивных находок повышается при наличии микрокристаллов кальция в эндотелии, напоминающих включения хламидий. Интерпретация результатов требует осторожности также в связи с тем, что ИГХ-диагностика способствует росту перекрестных реакций между антителами к C. pneumoniae и нехламидийными белками сосудистой стенки, производящих неспецифический сигнал [5, 6, 23].

Биологический метод. Воспроизведение хламидийной инфекции на лабораторных животных с оценкой ее влияния на течение атеросклероза занимает несколько недель. Получаемые результаты сложно экстраполировать на человека, у которого атеросклероз развивается годами. Тем не менее, это хороший инструмент для демонстрации взаимосвязей между хламидийной инфекцией и атеросклеротическими изменениями сосудов, для изучения взаимодействия между инфектом, гиперхолестеринемией и генетической предрасположенностью, а также для оценки эффективности антибиотикотерапии атеросклероза [2, 6].

Клинические исследования, посвященные эффективности антибактериальной терапии хламидийной инфекции при ИБС.

Возможность терапии ишемической болезни сердца (ИБС) с помощью антибиотиков в конце 90-х годов XX века

ТАБЛИЦА.

Краткая характеристика клинических исследований

Название исследования	Дизайн, краткая характеристика результатов
Gupta et al., 1997, пилотное исследование	N=60, мужчины, перенесшие ИМ с титром антихламидийных антител IgG 1:64 рандомизированы в 2 группы, 1 – плацебо, 2 – азитромицин 500 мг/сутки в течение 3 или 6 дней. Выявлено снижение кардиоваскулярных событий, титров IgG, провоспалительных маркеров у леченых больных к 18-му месяцу наблюдения.
ROXIS, 1997 (Randomized Trial of Roxitromycin in Non-Q-Wawe Coronary Syndromes)	N=202, тестировали гипотезу о благоприятном эффекте рокситромицина у пациентов с НС и ИМ без зубца Q. Рокситромицин принимали по 150 мг 2 раза в день 30 дней. Получено снижение комбинированной конечной точки (ранняя постинфарктная стенокардия, ИМ, смерть) через 1 месяц (2% против 9%, p=0,03), к 3-му и 6-му месяцу результаты перестали значимо отличаться (8,7% против 14,6%, p=0,26). Не было выявлено какой-либо зависимости между эффективностью рокситромицина и титрами анти-C. pneumoniae IgG.
ACADEMIC, 1999 г. (Azithromycin in Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infection with Chlamydia)	N=302, пациенты с документированной ИБС (перенесенный в прошлом ИМ, проведенное аортокоронарное шунтирование, ангиографический стеноз более 50% как минимум одной коронарной артерии), сероположительные к C. pneumoniae. Рандомизация – плацебо либо прием азитромицина в течение 3 месяцев. Конечные точки — сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, госпитализация в связи с дестабилизацией стенокардии, ургентная реваскуляризация и нефатальный инсульт. Азитромицин не влиял на число клинических событий и не изменял титры антихламидийных антител на протяжении 2-летнего периода наблюдения, хотя снижал уровни маркеров воспаления – С-реактивного белка, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- через 6 месяцев (этот эффект отсутствовал после первых трех месяцев лечения).
ISAR-3, 2001г. (Intracoronary stenting and antibiotic regimen trial-3)	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, его цель: оценить, возможность C. pneumoniae-ассоциированного рестеноза после стентирования коронарной артерии. 506 пациентов принимали 300 мг рокситромицина ежедневно, 504 человека – плацебо на протяжении 28 дней. Степень ангиографически подтвержденного стеноза в 1-й группе – 31%, во второй – 29%, комбинированная 1-годичная смертность+ИМ 7% в группе рокситромицина, 6% – в группе плацебо. У пациентов с высоким титром антител рокситромицин значимо замедлял процесс рестенозирования.
STAMINA, 2001–2002 гг. (South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina)	N=325, выбор антибиотиков (тройная терапия, аналогичная для эрадикации Helicobacter pylori при язвенной болезни желудка) определялся необходимостью контроля C. pneumoniae и H. pylori инфекций. Получено значимое снижение коронарных событий на 40% к 12-му месяцу, хотя антибиотики оказывали благоприятные эффекты независимо от того, являлся ли пациент носителем одной или двух инфекций.
AZACS, 2003г. (Azitromycin in Acute Coronary Syndromes)	Многоцентровое, двойное слепое рандомизированное исследование 1439 пациентов с ОКС. Схема приема препарата: 500 мг в 1-й день, 250 мг ежедневно в последующие 4 дня (716 человек) либо плацебо по такой же схеме (723 человека). Никаких различий в комбинированных первичных конечных точках (смерть, остановка сердца, нефатальный ИМ и реваскуляризация) или их составляющих после короткого курса лечения азитромицином выявлено не было (12,6% в группе плацебо против 12,3% в группе азитромицина).
CLARIFY, 2002 г. (Clarithromy-cin in Acute Coronary Syndrome patients in Finland)	У пациентов с ИМ без зубца Q или нестабильной стенокардией, принимавших кларитромицин в течение 85 дней, через 3 месяца наблюдалась тенденция к снижению числа кардиальных событий (смерть, ИМ или нестабильная стенокардия). После объединения всех кардиоваскулярных событий (вторичные конечные точки) установлено значительное снижение событий в промежутке между 3-м и 10-м месяцами наблюдения. Таким образом, результаты исследования CLARIFY позволяют предположить, что благоприятные эффекты антибиотикотерапии начинаются уже в первые 3 месяца лечения и сохраняются по крайней мере еще 7 последующих месяцев (кривые событий продолжают расходиться).
WIZARD, 2003 г. (Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events)	Цель – оценить влияние 12-недельного приема азитромицина на коронарные события у пациентов со стабильной ИБС, серопозитивных к C. pneumoniae. 3879 человек получали азитромицин (600 мг/день 3 дня в неделю 1 неделю, далее 600 мг/неделю), 3868 человек – плацебо. Первичная конечная точка – смерть от любой причины, нефатальный ИМ, коронарная реваскуляризация, госпитализация по поводу стенокардии. Результат: к 14-му месяцу не выявлено значимых различий.
PROVE IT, 2005 г. (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy)	N=4000, двойное слепое рандомизированное исследование, цель – оценка результатов длительного применения гатифлоксацина у пациентов с ОКС и высоким уровнем холестерина. Больные в первые 10 дней развития острого инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии были рандомизированы к приему правастатина в дозе 40 мг/сут. (n=2063) или аторвастатина в дозе 80 мг/сут. (n=2099), а также повторно рандомизированы к приему гатифлоксацина (n=2076) или плацебо (n=2086). Прием гатифлоксацина или плацебо начинался на 15-й день и продолжался в течение 2 лет ежемесячными циклами по 10 дней с перерывом на 20 дней. Наблюдение за больными продолжалось минимум 18 месяцев, в среднем - 24 месяца. Первичной конечной точкой в исследовании была суммарная частота случаев смерти от всех причин, повторных инфарктов миокарда, документированной повторной нестабильной стенокардии, потребовавшей госпитализации, инсультов и процедур реваскуляризации, начиная с 30-го дня после острого события. Средняя длительность приема исследуемого препарата составила 1,6 года в группе антибиотика и 1,7 года в группе плацебо. Существенных различий между группами по частоте развития неблагоприятных событий, составивших первичную конечную точку, не было (23,7% в группе гатифлоксацина и 25,1% в группе плацебо, p=0,41). Также не было различий по частоте суммарно смертей и инфарктов миокарда (8,9% в сравнении с 9,3%, отношение шансов 0,93, p=0,76) или отдельно по частоте смертей (3,1% в сравнении с 2,4%, p=ns) и инфарктов (6,6% в сравнении с 7,4 %, p=ns). Лечение антибиотиком не повлияло ни на уровень антител к Chlamydia pneumonia, ни на содержание ДНК Chlamydia pneumonia в лейкоцитах больных.
MARBLE (Might Azithromycin Reduce Bypass List Events)	предполагается снижение сердечно-сосудистых событий у пациентов, ожидающих инвазивное кардиоваскулярное вмешательство и длительное время находящихся на антибиотикотерапии.
ACES, 2005 г. (Azithromycin and Coronary Events Study)	N=4012, пациенты с ангиографически подтвержденной стабильной стенокардией принимали азитромицин 600 мг в неделю либо плацебо в течение года. Медиана наблюдения – 3,9 года. Комбинированная первичная конечная точка – смерть от заболевания сердца, нефатальный ИМ, коронарная реваскуляризация, госпитализация с НС. Статистически значимых различий в целом и по каждому из компонентов первичной конечной точки не получено.

казалась крайне привлекательной, в том числе и с экономической точки зрения, в связи с этим был выполнен ряд клинических исследований [5, 6, 8, 24–29, 30–35], по результатам которых к настоящему времени получено окончательное подтверждение неэффективности антибиотиков для вторичной профилактики у больных ИБС, как при стабильной стенокардии, так и при различных вариантах острого коронарного синдрома (таблица). Однако, следует отметить, что эти исследования были начаты при отсутствии понимания влияния Chlamydia pneumonia на развитие данного заболевания. Отрицательные результаты не исключают роли Chlamydia pneumonia в атерогенезе, так как инфекция может иметь значение на более ранних этапах, на начальных стадиях формирования бляшки, когда еще отсутствуют клинические проявления болезни.

До последнего времени остается неясным, способен ли какой-либо из антибиотиков проникать в глубину атеросклеротической бляшки, где находится C. pneumoniae; неизвестен эффект применения антибиотиков в отношении метаболически неактивных, персистирующих форм микроорганизмов. Наконец, поскольку успешная эрадикация требует длительной антибиотикотерапии, то риск, связанный с продолжительным приемом антибиотиков, например, опасность развития резистентности, не должен быть проигнорирован.

Таким образом, несмотря на большое количество спорных, противоречивых вопросов, существует множество свидетельств того, что C. pneumoniae может выступать в качестве потенциального фактора риска при сердечно-сосудистых заболеваниях. С учетом изложенных фактов, касающихся иммуно-воспалительной теории атерогенеза и накопленных в литературе экспериментальных данных, влияние хламидий схематично может быть представлено следующим образом (рис.): C. pneumonie, очевидно, способны участвовать во всех «ключевых событиях», сопровождающих формирование и прогрессирование атеросклеротических изменений в стенке артерии [25]. Во-первых, они могут размножаться и сохранять инфекционность в макрофагах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках – постоянных составляющих атеросклеротической бляшки. Микроорганизмы способствуют предпочтительной адгезии инфицированных моноцитов к эндотелию. Следовательно, в субэндотелиальное пространство проникают моноциты, «нагруженные» хламидиями, ЛПНП, лейкоцитами (Т-лимфоцитами и нейтрофилами, привлеченными различными хемокинами). Липополисахарид (ЛПС) хламидий также потенцирует захват ЛПНП моноцитами и макрофагами и одновременно уменьшает эффлюкс холестерина из них, способствуя окислению ЛПНП и трансформации мононуклеаров в пенистые клетки [36]. Кроме того, хламидийный белок теплового шока – hsp 60 – высококонсервативный протеин с широкой перекрестной резистентностью также участвует в этом процессе.

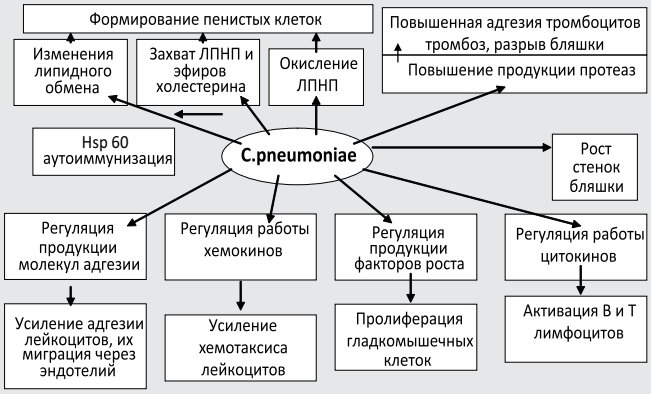

РИС.
Участие хламидий на различных этапах атерогенеза [37].

Во-вторых, хламидии вносят вклад в развитие эндотелиальной дисфункции, что приводит к экспрессии ряда воспалительных молекул, таких как фибриноген, С-реактивный белок, цитокины (ИЛ-6, ФНО- , ИЛ-1b), хемокины (моноцитарный хемотаксический фактор-1), молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин) [37–40]. Некоторые из этих показателей системного воспаления являются потенциальными предикторами риска развития кардиоваскулярных событий.

В ответ на большое количество цитотоксических ферментов, окисленных ЛПНП, медиаторов воспаления активируются фибропролиферативные процессы с участием ГМК, что приводит к формированию классической атеросклеротической бляшки. Хламидии могут непосредственно стимулировать продукцию ИЛ-6 и основного фактора роста фибробластов (BFGF), внося свой вклад и на этом этапе атерогенеза. Кроме того, C. pneumoniae и хламидийный hsp 60 стимулируют пролиферацию ГМК в стенке сосуда через активацию toll-подобных рецепторов-4, выступающих в качестве сенсора к этому микробу [41]. Белок теплового шока хламидий также активирует макрофагальный ФНО- и матриксные металлопротеиназы (ММП), что приводит к деградации соединительнотканного матрикса и разрыву бляшки. С другой стороны, C. pneumoniae могут стимулировать тканевые активаторы и факторы адгезии тромбоцитов, ингибитор активатора плазминогена-1 через ядерную транскрипцию NF-kB в клетках. Более того, хламидия эксплуатирует это свойство клетки-хозяина в обеспечении своего жизненного цикла. Интересно, что аспирин, известный ингибитор NF-kB активации, оказывает тормозящее влияние на рост и развитие этих микроорганизмов, что может представлять новую потенциальную мишень в антимикробной терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях [42].

В заключении следует сказать, что и исторические факты, и сведения, появившиеся в последнее время, указывают на возможную этиологическую роль различных инфекционных агентов, C. pneumoniae чаще других, в патогенезе атеросклероза. C. pneumoniae можно рассматривать и как «невинного свидетеля» драмы под названием «атеросклероз», и как участ-

ника пока еще с неясным потенциалом. В США 4% врачей (в основном кардиологов) уже регулярно назначают антибиотики своим пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наверно, такой подход можно считать преждевременным, но даже если вопрос о непосредственном участии C. pneumoniae в атерогенезе так и окажется нерешенным, сама вероятность положительного решения по-прежнему остается интригующей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chandra H.R., Choudhary N., O'Neill C. et al. Chlamydia pneumoniae exposure and inflammatory markers in acute coronary syndrome (CIMACS). Am J Cardiol 2002. Jan 1. № 89 (1). 111 p.

2. Chlamydophila pneumoniae and chronic diseases. www.chlamydiae.com.

3. Danesh John, Wincup Peter, Walker Mary et al. Chlamydia pneumoniae IgG titres and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. BMJ. 2000. V. 321. P. 208–213.

4. Di Tano G., Picerno I., Calisto ML. et al. Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori infections in acute myocardial infarction. Ital Heart J Suppl. 2000. № 1 (12). P. 1576–1581.

5. Ieven Margareta M., Hoymans Vicky Y. Involvement of Chlamydia pneumoniae in atherosclerosis: more evidence for lack evidence (Minireview). Journal of Clinical Microbiology. 2005. Jan. P. 19–24.

6. Ngeh J., Anand V., Gupta S. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis – what we know and what we don't. Clin Microbiol Infect. 2002. № 8. P. 2–13.

7. Sharma N., Rutherford J.D., Grayston J.T. et al. Association between C-reactive protein, anti-Chlamydia pneumoniae antibodies, and vascular function in healthy adults. Am J Cardiol. 2001. Jan 1. № 87 (1). P. 119–121.

8. O'Connor Siobhan, Taylor Christopher, Campbell Lee Ann et al. Potential infectious etiologies of atherosclerosis: a multifactorial perspective. Emerging Infectious Diseases. 2001. V. 7. № 5. P. 780–785.

9. Kaklikkaya I., Kaklikkaya N., Buruk K. et al. Investigation of Chlamydia pneumoniae DNA, chlamydial lipopolisaccharide antigens, and Helicobacter pylori DNA in atherosclerotic plaques of patients with aortoiliac occlusive disease. Cardiovasc Pathol. 2006. № 15 (2). P. 105–109.

10. Rassu M., Cazzavillan S., Scagnelli M. et al. Demonstration of Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic arteries from various vascular regions. Atherosclerosis. 2001. № 158 (1). P. 73–79.

11. Muhlestein J.B. The link between Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. Infect.Med. 1997. V. 14. P. 380–382, 392, 426.

12. Гаджиева З.Г., Хасаев А.Ш. Chlamydia pneumoniae как фактор дестабилизации течения ишемической болезни сердца. //Российский кардиологический журнал. 2003. № 4. С. 45–49.

13. Arcari C.M., Gaydos C.A., Nieto F.J. et al. Association between Chlamydia pneumoniae and acute myocardial infarction in young men in the United States military: the importance of timing of exposure measurement. Clin Infect Dis. 2005. Apr 15. № 40 (8). P. 1123–1130.

14. Imai S., Matsubara T., Hori T. et al. Relationship of Chlamydia pneumoniae infection to severity of coronary atherosclerosis in patients with chronic coronary artery disease and with normal coronary arteries. J Cardiol. 2001. № 37 (6). P. 293–299.

15. Nihat Kalay, Ilker Kutukoglu, Ibrahim Ozdogru et al. The relationship between Chlamydophila pneumoniae IgG titer and coronary atherosclerosis. Cardiol J. 2008. № 15. P. 245–251.

16. Turkoglu C., Sonmez E., Aydinli A. Relationship between dyslipidemia, C-reactive protein and serological evidence of Chlamydia pneumoniae in Turkish patients with coronary artery diseases. New Microbiol. 2004. Jul. № 27 (3). P. 229–234.

17. Palikhe Anil, Lokki Marja-Liisa, Saikku Pekka et al. Association of Chlamydia pneumoniae infection with HLA-B*35 in patients with coronary artery disease. Clinical and Vaccine Immunology. 2008. Jan. P. 55–59.

18. Wald N.J., Law M.R., Morris J.K. et al. Chlamydia pneumoniae infection and mortality from ischaemic heart disease: large prospective study. BMJ. 2000. № 321. P. 204–207.

19. Schumacher A., Lerkerod A.B., Seljeflot I. et al. Chlamydia pneumoniae serology: importance of methodology in patients with coronary heart disease and healthy individuals. Journal of Clinical Microbiology. 2001. P. 1859–1864.

20. Falkensammer B., Duftner C., Seiler R. et al. Lack of microbial DNA in tissue specimens of patients with abdominal aortic aneurysms and positive Chlamydiales serology. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007. № 26 (2). P. 141–145.

21. Thomas M., Wong Y., Thomas D. et al. Relation between direct detection of Chlamydia pneumoniae DNA in human coronary arteries at postmortem examination and histological severity (Stary grading) of associated atherosclerotic plaque. Circulation. 1999. № 99. P. 2733–2736.

22. Palikhe A., Tiirola T., Puolakkainen M. et al. Chlamydia pneumoniae DNA is present in peripheral blood mononuclear cells during acute coronary syndrome and correlates with chlamydial lipopolysaccharide levels in serum. Scand J Infect Dis. 2009. № 41 (3). P. 201 –205.

23. Vink Aryan, Poppen Marieke, Schoneveld Arjan H. et al. Distribution of Chlamydia pneumoniae in the human arterial system and its relation to the local amount of atherosclerosis within the individual. Circulation. 2001. № 103. P. 1613–1617.

24. Cannon Christopher P., Braunwald Eugene, McCabe Carolyne H. et al. Antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae after acute coronary syndrome (PROVE-IT TIMI 22 study). N Engl J Med. 2005. № 352. P. 1646–1654.

25. Grayston J.Thomas, Cronmal Richard A., Jackson Lisa A. et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary events (ACES study). N Engl J Med. 2005. № 352. P. 1637–1645.

26. 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. № 96. P. 404–440.

27. Gurfinkel E., Bozovich G., Beck E. et al. Treatment with the antibiotic roxithromycin in patients with non-Q-wave coronary syndromes. The final report of the ROXIS study. Eur Heart J. 1999. № 20. P. 121–127.

28. Kaski Juan Carols. Antibiotics post acute coronary syndromes reduces risk of second attacks (STAMINA). Proceedings of the ESC, 2001. September 3, Stockholm, Sweeden.

29. Kuppuswamy V.C., Gupta S. Antibiotic therapy for coronary heart disease: The myth and the reality. Drugs Today (Barc). 2005. № 41 (10). P. 677–685.

30. Muhlestein Joseph B., Anderson Jeffrey L., Carlquist John N., et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease (ACADEMIC study). Circulation. 2000. № 102. P. 1755–1760.

31. Neumann F., 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 (9274). P. 2085–2089.

32. Ngeh J., Gupta S. Inflammation, infection and antimicrobial therapy in coronary heart disease – where do we currently stand? Fundam Clin Pharmacol. 2001. Apr. № 15 (2). P. 85–93.

33. O'Connor C.M., Dunne M.W., Pfeffer M.A. et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events: the WIZARD study: a randomized controlled trial. JAMA. 2003. № 290 (11). P. 1459–1466.

34. Pilote L., Green L., Joseph L. et al. Antibiotics against Chlamydia pneumoniae and prognosis after acute myocardial infarction. Am Heart J. 2002. № 143 (2). P. 294–300.

35. Sinisalo Juha, Mattila Kimmo, Valtonen Ville et al. Effect of 3 months antimicrobial treatment with Clarithromycin in acute non-Q-wave coronary syndrome (CLARIFY study). Circulation. 2002. № 105. P. 1555–1560.

36. Wiesner P., Choi S.H., Almazan F. et al. Low doses of lipopolysaccharide and minimally oxidized low-density lipoprotein cooperatively activate macrophages via nuclear factor kappab and activator protein-1: possible mechanism for acceleration of atherosclerosis by subclinical endotoxemia. Circ Res. 2010. № 107 (1). P. 56–65.

37. Puvan P.S. Chlamydia pneumoniae and its link with atherosclerosis. www.chlamydiae.com.

38. Jafarzadeh A., Esmaeeli-Nadimi A., Shariati M. High sensitivity C-reactive protein and immunoglobulin G against Chlamydia pneumoniae and chlamydial heat shock protein-60 in ischemic heart disease. Iran J Immunol. 2008. Mar. № 5 (1). P. 51–56.

39. Momiyama Y., Hirano R., Taniguchi H. et al. Effects of interleukin-1 gene polymorphisms on the development of coronary artery disease associated with Chlamydia pneumoniae infection. J Am Coll Cardiol. 2001. № 38 (3). P. 712–717.

40. Song Hongmei, Tasaki Hiromi, Yashiro Akira. Acute-phase proteins and Chlamydia pneumoniae infection – which one is more important in acute coronary syndrome? Jpn Circ J. 2005. № 65. P. 853–857.

41. Doherty Terence M., Fisher Edward A., Arditi Moshe. TLR signaling and trapped vascular dendritic cells in the development of atherosclerosis. TRENDS in Immunology. 2008. V. 27. № 5. P. 222–227.

42. Tiran Andreas, Gruber Hans-Jurgen, Graier Wolfgang F. et al. Aspirin inhibits Chlamydia pneumoniae-induced nuclear factor-kB activation, cytokine expression, and bacterial development in human endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002. № 22. P. 1075–1080.