

Edyta Podsiadły<sup>1</sup>, Małusz Kruk<sup>2</sup>, Jakub Przyłuski<sup>2</sup>, Tomasz Deptuch<sup>2</sup>, Witold Rużyłło<sup>2</sup>,  
Stanisława Tylewska-Wierzbanowska<sup>1</sup>

## WYSTĘPOWANIE PRZECIWCIAŁ SWOISTYCH DLA *CHLAMYDIA PNEUMONIAE* U OSÓB Z CHOROBAĄ WIEŃCOWĄ

<sup>1</sup> Zakład Bakteriologii Państwowego Zakładu Higieny  
Kierownik: S. Kałużewski

<sup>2</sup> Klinika Kardiologii Ogólnej i II Samodzielna Pracownia  
Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, Warszawa  
Kierownik: W. Rużyłło

*Chlamydia pneumoniae* jest jednym z kilku drobnoustrojów podejrzewanych o wywoływanie choroby wieńcowej serca. W przedstawionych badaniach porównano częstość występowania swoistych przeciwciał u osób z chorobą wieńcową, wadami serca i u ludzi zdrowych.

### WSTĘP

Choroby układu krążenia są jedną z najczęstszych przyczyn zachorowań i zgonów ludzi na całym świecie. W Polsce są odpowiedzialne za ponad 50% zgonów (1).

Wiele badań sugeruje, że przyczyną chorób układu krążenia może być czynnik zakaźny. Dotychczas uzyskane wyniki wskazują na związek zakażenia takimi drobnoustrojami jak *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* i CMV z rozwojem miażdżycy.

Zależność pomiędzy zakażeniem CMV a rozwojem zmian miażdżycowych przedstawili Melnic i wsp. (2) oraz Adam i wsp. (3).

W 1988 roku Saikku i wsp. wykazali związek między zakażeniami *Chlamydia pneumoniae* a ostrym zawałem serca i przewlekłą chorobą wieńcową (4). Inne badania wskazały również na udział *Chlamydia pneumoniae* w rozwoju zapalenia wsierdzia (5) i nagłej niewydolności układu krążenia u sportowców, którzy z tego powodu zmarli (6).

Celem przeprowadzonych badań było porównanie częstości występowania przeciwciał swoistych dla *Chlamydia pneumoniae* u osób z chorobą wieńcową, wadami serca i u ludzi zdrowych.

### MATERIAŁ I METODY

Zbadano 137 osób z chorobą serca (ang.: heart disease - HD) i 74 osoby zdrowe. Chorych do grupy badanej dobierano w sposób przypadkowy tzn. krew do badania pobierano od osób, które zgłosiły się do Kliniki Kardiologii między 30.10.97 a 16.02.98 z różnymi dolegliwościami ze strony układu krążenia. Osoby te w zależności od rodzaju dolegliwości podzielono na cztery grupy. Grupa I - PTCA (ang.: percutaneous transluminal coronary angioplasty - PTCA), 63 osoby z klinicznymi objawami choroby

wieńcowej, tj. z co najmniej jednym istotnym zwężeniem tętnicy wieńcowej, zakwalifikowane do leczenia metodą przezskórnej angioplastyki wieńcowej. Grupa II - PTCA/rest (ang.: percutaneous transluminal coronary angioplasty with confirmed restenosis - PTCA/rest), 14 osób z nawrotem dolegliwości wieńcowych po leczeniu przezskórną angioplastyką wieńcową. Grupa III - by pass (ang.: coronary artery by pass grafting), 43 chorych po przebytej operacji pomostowania aortalno-wieńcowego. Grupa IV - 17 chorych bez zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych potwierdzonym w badaniu koronarograficznym, z wrodzonymi wadami serca, w tym wadą zastawki mitralnej, zwężeniem zastawki dwudzielnej.

Grupa kontrolna składała się ze zdrowych ochotników i dawców krwi bez cech klinicznych choroby wieńcowej, z czystymi tętnicami, stwierdzonymi w badaniu koronarograficznym.

Podczas badania, u żadnej z uczestniczących osób z grup badanych i z grupy kontrolnej nie stwierdzono objawów ze strony innych układów, nie były one również w tym czasie leczone (tab. I).

Tab e l a I. Charakterystyka grup badanych

Tab l e I. Characteristics of patients

Grupa	Liczba badanych	Wiek w latach zakres (mediana)	Liczba (%)		
			mężczyźni	kobiety	palący
I - PTCA	63	37-78 (54,5)	45 (71,4)	18 (28,6)	32 (50,8)
II - PTCA/rest	14	45-68 (53,0)	11 (78,6)	3 (21,4)	7 (50,0)
III - by-pass	43	43-73 (57,5)	39 (90,7)	4 (9,3)	11 (25,6)
Razem CHD	120	37-78 (56,0)	95 (79,2)	23 (19,2)	44 (36,7)
IV - inne	17	38-67 (50,5)	3 (17,7)	14 (82,5)	2 (11,8)
V - zdrowi	74	35-65 (47,0)	56 (75,7)	18 (24,3)	30 (40,5)
Razem bez CHD	91	35-67 (48,0)	59 (64,8)	32 (35,2)	32 (35,2)
Razem	211 •	35-78 (54,5)	154 (73,0)	55 (26,1)	76 (36,0)

CHD - chorzy z chorobą wieńcową serca (ang.: coronary heart disease)

PTCA - chorzy z chorobą wieńcową leczeni przezskórną angioplastyką wieńcową (ang.: percutaneous coronary angioplasty)

PTCA/rest - chorzy z nawrotem choroby po PTCA w ciągu 6 miesięcy od zabiegu

by-pass - chorzy po przebytej operacji pomostowania aortalno-wieńcowego

inne - chorzy z innymi chorobami serca i niezmiennymi tętnicami

Próbki surowicy od chorych były przechowywane w temp. -20°C do czasu badania.

Poziom przeciwciał klasy TgM, IgG i IgA dla 3 gatunków *Chlamydia* oznaczano metodą mikroimmunofluorescencji (MRL, Diagnostic, USA). W stosowanym teście diagnostycznymi antygenami były oczyszczone ciała elementarne *C. pneumoniae* TW183, *C. psittaci* (6BC, DD 34), ośmiu serotypów (D-K) *C. trachomatis*.

Miano przeciwciał 32 i powyżej było uważane za dodatnie.

Dla porównania grup badanych z grupą kontrolną obliczono ryzyko względne i odpowiadające im 95-procentowe przedziały ufności.

## WYNIKI

**Przeciwciała swoiste dla *C. pneumoniae*.** Zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej stwierdzono występowanie swoistych dla *C. pneumoniae* przeciwciał klasy IgG, co wskazuje na przebyte wcześniej zakażenie o tej etiologii (tab. II).

Tab e 1 a II. Występowanie swoistych dla *C. pneumoniae* przeciwciał klasy IgG u osób z chorobami serca

Tab 1 e II. *C. pneumoniae* specific antibodies by heart diseases

Grupa chorych	Liczba chorych	Liczba i odsetek serododatnich	Iloraz szans (95% przedział ufności)	Zakres zmian
PTCA (I)	63	17 (27,0)	0,6 (0,3-1,4)	8-256
PTCA/rest (II)	14	6 (42,9)	1,4 (0,4-4,2)	8-64
by pass (III)	43	11 (25,6)	0,6 (0,3-1,5)	8-256
Razem CHD	120	34 (28,3)	0,9 (0,5-1,8)	8-256
Inne (IV)	17	0(0)	-	-
Grupa kontrolna (V)	74	26 (35,1)	-	8-128
Razem bez CHD	91	26 (28,6)	-	8-128
Razem	211	60 (28,4)	-	8-128

CHD - chorzy z chorobą wieńcową serca (ang.: coronary heart disease)

PTCA - chorzy z chorobą wieńcową leczeni przez skórną angioplastyką wieńcową (ang.: percutaneous coronary angioplasty)

PTCA/rest- chorzy z nawrotem choroby po PTCA w ciągu 6 miesięcy od zabiegu

by-pass - chorzy po przebytej operacji pomostowania aortalno-wieńcowego

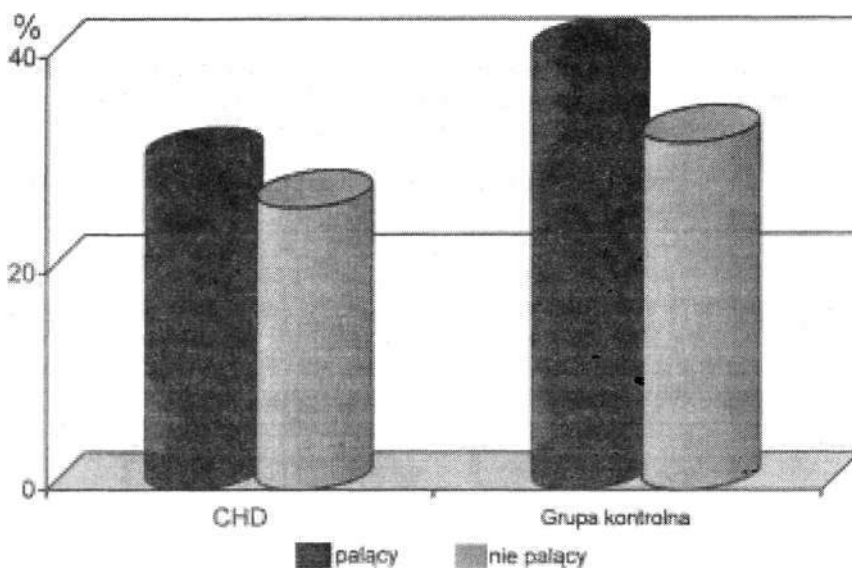
inne - chorzy z innymi chorobami serca i niezmiennymi tętnicami

U żadnej z badanych osób nie stwierdzono występowania przeciwciał dla *C. pneumoniae* klasy IgM, wykluczając tym samym istnienie u nich świeżego czy pierwotnego zakażenia. U żadnego z chorych z CHD (ang.: coronary heart disease - CHD) nie wykryto obecności przeciwciał klasy IgA, które świadczą o przewlekłym zakażeniu. Nie wykazano ich również u chorych z innymi chorobami serca (grupa IV).

U pacjentów z nawrotem choroby po PTCA swoiste dla *C. pneumoniae* przeciwciała klasy IgG były wykrywane częściej - 42,9% chorych; OR-1,4 (0,4-4,2) niż u chorych innych grup [PTCA 27,0%; OR-0,6 (0,3-1,4); by pass 25,6%; OR-0,6 (1,3-1,5) i u osób zdrowych (35,1%)] (tab. II).

Obecność przeciwciał swoistych dla *C. trachomatis* stwierdzono u dwóch chorych z CHD (2/120) i u jednej zdrowej osoby (1/74). Przeciwciała klasy IgG dla *C. psittaci* wykryto u jednego chorego z nawrotem choroby po PTCA (1/14).

**Palenie tytoniu.** Nie wykazano zależności między paleniem papierosów a obecnością przeciwciał dla *C. pneumoniae*. Poziom swoistych przeciwciał klasy IgG dla *C. pneumoniae* świadczący o przebyłym zakażeniu stwierdzono u 15/50, 30,0% [OR-0,6 (0,2-1,7)] osób palących i 18/68, 26,5% [OR-0,8 (0,3-1,8)] osób niepalących z CHD. Wśród zdrowych osób, 12/30 (40,0%) osób palących posiadało przeciwciała dla tego drobnoustroju i 14/44 (31,2%) osób niepalących (ryc. 1).



Ryc. 1. Występowanie przeciwciał klasy IgG dla *C. pneumoniae* u osób palących i niepalących  
Fig. 1. Prevalence of *C. pneumoniae* IgG antibodies by smoking habit

**Wiek i płeć.** Częstość występowania swoistych dla *C. pneumoniae* przeciwciał była różna w poszczególnych grupach wiekowych (tab. III). Wśród chorych z grup badanych najczęściej wykrywano je u osób w wieku 50-59 lat [HD - 32,2%; OR-0,4 (0,1-0,9)].

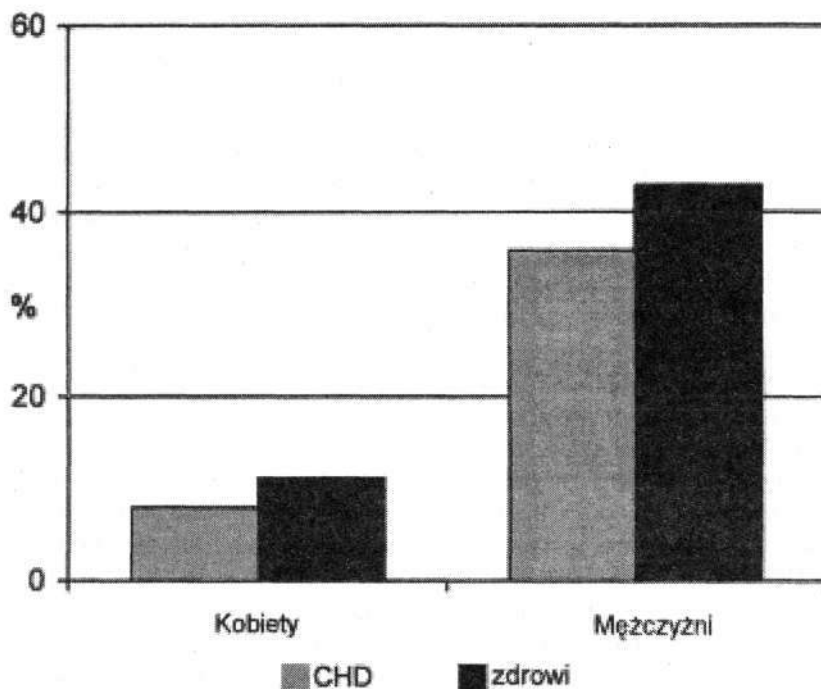
Tab e 1 a III. Obecność swoistych dla *C. pneumoniae* przeciwciał klasy IgG w zależności od wieku u osób z chorobami serca i zdrowych

Tab 1 e III. *C. pneumoniae* specific antibodies by disease status and age

Wiek chorego	Liczba i odsetek serododatnich		
	chorzy - HD n = 136	iloraz szans (95% przedział ufności)	grupa kontrolna n = 74
35-49	5/38 (13,2%)	0,2 (0,1-0,9)	18/53 (33,9%)
50-59	16/50 (32,2%)	0,4 (0,1-1,3)	8/15 (53,3%)
>=60	12/48 (25,0%)		0/6 (0%)

wartość graniczna - miano 32

Zarówno w grupie osób zdrowych jak i u chorych z CHD, przeciwciała dla *C. pneumoniae* występowały cztery razy częściej u mężczyzn (CHD - 35,8%; OR-0,7 (0,4-1,5); grupa kontrolna - 42,9%) niż u kobiet (CHD - 8,0%; OR-0,7 (0,1-5,5); grupa kontrolna - 11,1%) (ryc. 2).



Ryc. 2. Obecność przeciwciał klasy IgG dla *C. pneumoniae* w zależności od płci  
 Fig. 2. Prevalence of *C. pneumoniae* IgG antibodies by gender

#### DYSKUSJA

Swoiste dla *C. pneumoniae* przeciwciała wykryto u 35,1% (26/74) zdrowych osób i 28,3% (34/120) chorych z CHD. Poziom wykrytych przeciwciał był niski, nie przekraczał miana 256. Ponadto, w żadnej badanej grupie nie stwierdzono występowania przeciwciał klasy IgA. Przeciwciał klasy IgG dla *C. pneumoniae* nie wykryto również w grupie 17 chorych z wrodzonymi wadami serca i niezmiennymi tętnicami. Przeciwciała tej klasy najczęściej występowały u chorych z PTCA/rest - 42,9% (6/14) osób serododatnich.

Pasternak i współ, stwierdzili brak odpowiedzi na zakażenie *C. pneumoniae* w klasie przeciwciał IgA u chorych po jednym zabiegu PTCA lub u osób poddanych PTCA 2 lub 3 krotnie. W obu grupach przeciwciała klasy IgG wykrywano odpowiednio u 10,0 i 23,0% osób, a miana nie przekraczały 128 (7). Dane te są zbliżone do naszych wyników, które wykazały przeciwciała świadczące o przebyłym zakażeniu u 27,0% (17/63) chorych po jednym zabiegu PTCA i u 42,9% (6/14) chorych z restenozą po PTCA. Mogłoby to wskazywać na związek zakażenia *C. pneumoniae* z restenozą. Wyniki te należałoby jednak potwierdzić badaniem przeprowadzonym na większej liczbie osób.

Ocenia się, że w Europie i USA u około 50,0% osób w średnim wieku występują przeciwciała dla *C. pneumoniae* (6, 8). Jednakże badania przeprowadzone

w poszczególnych krajach europejskich wskazują, że odsetki te mogą być różne. Przeciwciała dla *C. pneumoniae* w znamienym mianie wykryto u 45,0% osób dorosłych w Danii, 70,0% na Węgrzech, 78,0% w Niemczech i 35,1 % w Polsce (9, 10).

Wzrost częstości występowania przeciwciał dla *C. pneumoniae* wraz z wiekiem sugeruje, że prawie każdy człowiek, przynajmniej raz w życiu, miał kontakt z tym drobnoustrojem (6). *C. pneumoniae* podobnie jak inne wewnątrzkomórkowe drobnoustroje jest zdolna do wywoływania przewlekłego zakażenia pomimo prawidłowo przeprowadzonego leczenia antybiotykami (11). Te cechy i szczególne powinowactwo do ściany naczyń może być wyjaśnieniem hipotetycznego udziału tego drobnoustroju w rozwoju choroby wieńcowej serca.

Obecność przeciwciał swoistych dla *C. pneumoniae* u 50-60% chorych z chorobą wieńcową serca wykazali jako pierwsi Saikku i wsp. (4). Później zależność ta została potwierdzona w badaniach przeprowadzonych w Południowej Afryce, gdzie u chorych ze zmianami miażdżycowymi w naczyniach stwierdzono obecność *C. pneumoniae*. Jednocześnie u tych osób występowały przeciwciała klasy IgG (12). W badaniach przeprowadzonych w różnych krajach obserwuje się różną częstość występowania przeciwciał dla *C. pneumoniae* u chorych z CHD i w zdrowej populacji. Przeciwciała u chorych z CHD występują częściej i w wyższych mianach (8).

Zależność pomiędzy CHD a przewlekłym zakażeniem stwierdzonym na podstawie obecności swoistych przeciwciał poszczególnych klas została potwierdzona przez wykrycie w zmianach miażdżycowych antygeny i DNA chlamydii, a także żywych drobnoustrojów (12, 13). Te wyniki jak również skuteczność terapii antybiotykowej w zawale mięśnia serca mogą sugerować, że CHD i miażdżycy są chorobami zakaźnymi (14). Ten prawdopodobny związek między przewlekłym zakażeniem *C. pneumoniae* a CHD nie wyklucza ważności innych, potwierdzonych czynników ryzyka tej choroby, takich jak m.in. wiek, nadciśnienie i palenie. W analizach statystycznych znaczenie *C. pneumoniae* i klasycznych czynników ryzyka jest zbliżone (15). Istnieje współzależność między płcią, paleniem tytoniu a wystąpieniem zakażenia. Palenie tytoniu może powodować częstsze zakażenia dróg oddechowych, w tym zakażenia *C. pneumoniae* (11). Wysoki poziom przeciwciał wskazujący na przewlekłe zakażenie stwierdzano znacznie częściej u osób palących lub tych które rzuciły palenie (4, 16). W naszych badaniach nie stwierdzono różnic między palącymi i niepalącymi osobami z CHD (ryc. 1). Natomiast obecność przeciwciał swoistych dla *C. pneumoniae* obserwowano częściej u mężczyzn (ryc. 2).

Wykrycie swoistych dla tego drobnoustroju przeciwciał nie może być jedynym kryterium do rozpoznania przewlekłego zakażenia u poszczególnych chorych, gdyż w czasie zakażenia powstające przeciwciała klasy IgG i IgA mogą tworzyć z antygenami tych bakterii immunokompleksy (15). Ponadto, w zakażeniach wywoływanych przez wewnątrzkomórkowe pasożyty główną rolę odgrywa odpowiedź komórkowa. Nie stwierdzono zależności pomiędzy odpowiedzią humoralną i komórkową w przypadku zakażenia *C. pneumoniae* mimo, że podwyższony poziom przeciwciał klasy IgG zwykle towarzyszy proliferacji limfocytów.

Dalsze badania potwierdzające hipotezę o zakaźnej etiologii choroby wieńcowej serca wydają się niezbędne i wymagają potwierdzenia na większej grupie chorych.

## WNIOSKI

1. Zakażenia *C. pneumoniae* w populacji polskiej podobnie jak innych krajach są częste i dotyczą ponad 30 % osób.
2. Zakażenia *C. pneumoniae* wydają się nie mieć związku z powstawaniem choroby niedokrwiennej serca.  
Hipoteza ta wymaga jeszcze potwierdzenia badaniami przeprowadzonymi na dużej liczbie osób.

*E Podsiadły<sup>1</sup>, M Kruk<sup>2</sup>, J Przyłuski<sup>2</sup>, T Deptuch<sup>2</sup>, W Rużyłło<sup>2</sup>, S Tylewska-Wierzbanowska<sup>1</sup>*

PREVALENCE OF *CHLAMYDIA PNEUMONIAE* ANTIBODIES IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

## SUMMARY

A possible role of infectious agents in the pathogenesis and progression of cardiovascular system diseases has been postulated by many scientists. The purpose of our study was to evaluate the correlation between *Chlamydia pneumoniae* infections and coronary heart disease.

A group of 211 patients including: 120 patients with coronary heart disease (CHD) [63 patients enrolled for percutaneous coronary interventions (PTCA), 14 with proven restenosis after PTCA and 43 after coronary artery bypass grafting with recurrence of CHD symptoms], 17 patients suffering from congenital heart diseases or mitral valve stenosis with normal coronary angiograms and 74 healthy volunteers were tested.

The levels of serum IgM, IgG and IgA antibodies for *Chlamydia pneumoniae* were measured with indirect microimmunofluorescence test (MRL Diagnostic, USA).

*C. pneumoniae* specific IgG antibodies were detected in both, patients as well as healthy volunteers. They were seropositive with similar frequency (28,3% and 28,6% respectively). Among CHD patients, however, in PTCA/rest patients, specific *C pneumoniae* antibodies have been detected more often (42,9%). Prevalence of *C pneumoniae* specific antibodies correlated with patients' age, sex. There was no relation between behavioral habits (smoking) and presence *C. pneumoniae* antibodies.

Praca częściowo wykonana w ramach projektu badawczego KBN 4 P05D 03817.

## PIŚMIENNICTWO

1. Przyczyny zgonów, tabela 20, s.100, Rocznik Statystyczny Rzeczpospolitej Polskiej, GUS, Warszawa 1998.
2. Melnick JL, i in. Cytomegalovirus antigen within human arterial smooth muscle cells. Lancet 1983;2:644-7.
3. Adam E, Melnick JL, Probstfield JL, i in. High level of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. Lancet 1987;2:291-3.
4. Saikku P, i in. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection as a risk for coronary heart disease in Helsinki Heart Study. Ann Inter Med 1992;116:273-78.
5. Wesslen L, i in. An increase in sudden unexpected cardiac deaths among young Swedish orienteers during 1979-1992. Eur Heart J 1996;17:902-10.
6. Kuo CC, Grayston JG, i in. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). Clin Microb Rev 1995;8:451-61.
7. Pasternak A, Hahn D, McBride P, Saikku P. Prevalence and persistence of *Chlamydia pneumoniae* antibodies in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angiop-

- lasty (PTCA) and associations with clinical severity. W: Stephens RS, Byrne GI, Christiansen O, i in. W: Chlamydial infections. Bologna: Societa Enditrice Esculapio; 1998:179-82.
8. Leinonen M, Saikku P, i in. *Chlamydia pneumoniae* -specific antibodies and immune complexes in German patients with acute myocardial infraction. W: Orfila J, Byrne GL Chlamydial infections: Proceedings of the Eight International Symposium on Human Chlamydial Infections. Bologna-Italy: Societa Enditrice Esculapio; 1994:209-11.
  9. Freidank HM, i in. *Chlamydia pneumoniae* in patients with atherosclerosis in Southern Germany. W: Stephens RS, Byrne GI, Christiansen O, i in. W: Chlamydial infections. Bologna: Societa Enditrice Esculapio; 1998:203-6.
  10. Wang S, Grayston T. Population prevalence antibody to *Chlamydia pneumoniae* , strain TWAR. W: Bowie WR, Caldwell HD. Chlamydial infections, Proceedings of the Eight International Symposium on Human Chlamydial Infections. Bologna-Italy: Societa Enditrice Esculapio; 1994:402-5.
  11. Saikku P, i in. Serological evidence of association of novel Chlamydia TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infraction. Lancet 1988;i:983-985.
  12. Shor A, i in. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in coronary arterial fatty steaks and atheromatous plaques. S Afr Med 1992;82:158-61.
  13. Paterson DL, i in. Failure to detect *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic plaques of Australian patients. Pathology 1998;30:169-72.
  14. Gurfinkel E, i in. Treatment with the antibiotic roxithromycin in patients with acute non-Q-wave coronary syndroms. Eur Heart J 1999;20:121-7.
  15. Linnanmaki E, Saikku P, i in. *Chlamydia pneumoniae* - specific circulating immune complexes in patients with chronic coronary heart disease. Circulation 1993;87:1130-34.
  16. Herten L, Saikku P, i in. Humoral immune response to *Chlamydia pneumoniae* in twins discordant for smoking. J Intern Med 1998;244:227-34.

**Adres autorów:**

Edyta Podsiadły

Zakład Bakteriologii Państwowego Zakładu Higieny

ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa

[epodsiadly@pzh.gov.pl](mailto:epodsiadly@pzh.gov.pl)