

*Maciej Banach<sup>1</sup>, Leszek Markuszewski<sup>1</sup>, Janusz Zaslonka<sup>1</sup>, Janina Grzegorzczak<sup>2</sup>,  
Piotr Okoński<sup>1</sup>, Bogdan Jegier<sup>1</sup>*

## ROLA ZAKAŻENIA W PATOGENEZIE MIAŻDŻYCY

<sup>1</sup> Klinika Kardiologii oraz Oddział Kliniczny Kardiologii Interwencyjnej i Kardiodiabetologii I Katedry Kardiologii i Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Kierownik Katedry: Janusz Zaslonka

<sup>2</sup> Katedra Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik Katedry: Marek Kowalski

*Miażdżycy jest chorobą zapalną naczyń. Nadal niewiele wiadomo na temat wywołujących miażdżycę bodźców zapalnych. Badania ostatnich lat szczególnie rolę przypisują infekcji *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Herpes simplex* oraz cytomegalowirusem.*

*Słowa kluczowe: miażdżycy, patogeneza, zakażenie*

*Key words: atherosclerosis, pathogenesis, infection*

### WSTĘP

Wyniki wielu opublikowanych badań doświadczalnych i epidemiologicznych wskazują na zależność między zakażeniem niektórymi drobnoustrojami a zwiększonym ryzykiem choroby wieńcowej oraz incydentami sercowo-naczyniowymi. Szczególną uwagę przypisuje się zakażeniom *Chlamydia pneumoniae*, *Cytomegalowirusem*, *Herpes simplex* oraz *Helicobacter pylori*. Mogą one osiedlać się w blaszkach miażdżycowych, a wytwarzane przez nie substancje stymulują miejscowy proces zapalny. Co więcej, wyniki ostatnich badań jednoznacznie wskazują, że nawet odległy proces zakaźny może prowadzić do zwiększenia ilości krążących mediatorów procesu zapalnego. W związku z tym coraz powszechniejsze uznanie zyskuje opinia, że mikroorganizmy mogą przyspieszać rozwój miażdżycy i prowadzić do wystąpienia ostrych incydentów zapalnych.

### ROLA ZAKAŻENIA CHLAMYDIA PNEUMONIAE

*Chlamydia pneumoniae* – jest to bakteria rozwijająca się wyłącznie we wnętrzu innych komórek, a pozakomórkowo występuje tylko w postaci przetrwalnikowej (*ciałko elementarne*), które po dostaniu się do wnętrza komórki różnicuje się do postaci aktywnej metabolicznie (*ciałko siateczkowate*) lub formy nieaktywnej (*ciałko przetrwale*). Na podstawie wielu dostępnych wyników badań stwierdzono, że *Chlamydia pneumoniae* może

być czynnikiem etiologicznym miażdżycy, prowadząc do jej powstania w sposób bezpośredni lub pośredni poprzez modyfikowanie tradycyjnych czynników ryzyka. Dowody na poparcie tej tezy pochodzą z badań na zwierzętach, badań epidemiologicznych oraz faktu, że bakterię tę lub substancję przez nią wytworzoną, spotyka się w blaszkach miażdżycowych u ludzi.

Rozwój nowych technik badawczych umożliwił rozpoznanie odległych znamion przebytego zakażenia *Ch. pneumoniae*, które obecnie najczęściej opiera się na teście mikroimmunofluorescencji i wykryciu w surowicy swoistych przeciwciał skierowanych przeciwko bakterii. W ostrej fazie zakażenia najszybciej pojawiają się przeciwciała IgM, natomiast, gdy poziom przeciwciał IgM zaczyna się obniżać, następuje wzrost miana przeciwciał IgG i IgA. W przypadku wyleczenia poziom przeciwciał IgA obniża się i z czasem zanika, jeśli zaś zakażenie przejdzie w formę przewlekłą lub dojdzie do częstych reinfekcji, obserwujemy długotrwałe podwyższony poziom przeciwciał IgA. Stabilnie podwyższony poziom przeciwciał IgG może towarzyszyć zarówno przebytemu zakażeniu pierwotnemu, jak i przewlekłemu, gdyż przeciwciała tej klasy utrzymują się przez wiele lat.

*Strachan* i wsp. w swojej pracy zaobserwowali wyższą śmiertelność z powodu choroby niedokrwiennej serca osób, które miały podwyższone miano przeciwciał IgA przeciwko *Chlamydia pneumoniae*. Warty podkreślenia jest fakt, iż w badaniu tym nie stwierdzono związku pomiędzy zwiększoną śmiertelnością z powodu choroby wieńcowej a podwyższonym poziomem przeciwciał IgG. Podobne wyniki zaobserwować można w badaniu *Lindoholt'a*, który stwierdził istotny statystycznie związek tylko pomiędzy przeciwciałami IgA i tętniakami aorty brzusznej. Pomimo to większość badaczy ogranicza rozpoznanie przewlekłej infekcji do oznaczenia miana przeciwciał tylko w klasie IgG (1).

*Anderson* i wsp. wykazali powszechną obecność antygenów *Ch. pneumoniae* w badanych blaszkach miażdżycowych, nie stwierdzono ich natomiast w próbkach prawidłowych tętnic ani w zmianach zwyrodnieniowych naczyń w sercu przeszczepionym. Obserwacje te jednoznacznie wskazują, że obecność *Ch. pneumoniae* lub substancji przez nie wytworzonych w ścianie naczynia powinna stanowić złoty standard kojarzenia zakażenia tą bakterią z rozwojem miażdżycy. Według innych doniesień oznaczenie przeciwciał przeciwko *Chlamydia pneumoniae* może stanowić dowód przebytego zakażenia, natomiast nie wskazuje na czynną infekcję w naczyniach krwionośnych. W rzeczywistości obecność przeciwciał słabo lub wcale nie koreluje z występowaniem choroby wieńcowej. Metaanaliza 6 prac wykazała bowiem, że ryzyko rozwoju choroby wieńcowej u osób seropozytywnych wynosi tylko 1,2%, co więcej, częstość występowania przeciwciał w populacji ogólnej jest bardzo duża i wzrasta wraz z wiekiem (2).

*Chlamydie* są wrażliwe na antybiotyki makrolidowe, tetracykliny oraz fluorochinolony i właśnie preparaty z tych grup leków próbowano stosować w badaniach oceniających skuteczność leczenia infekcji naczyniowych wywołanych przez *Chlamydia pneumoniae*. Leczenie azitromycyną chorych ze stabilną chorobą wieńcową analizowano m.in. w badaniu ACADEMICS (*The Azithromycin in Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infection with Chlamydia Study*), w którym wykazano zmniejszenie stężenia markerów ostrego zapalenia w osoczu (CRP, fibrynogen), jednak w dwuletniej obserwacji nie stwierdzono mniejszej liczby hospitalizacji, zawałów i zgonów spowodowanych chorobą wieńcową (2).

W 2002 roku zakończono pierwsze duże badanie kliniczne nad znaczeniem antybioty-

ków w leczeniu choroby wieńcowej. W badaniu WIZARD (*Weekly Intervention with Zithromax for Atherosclerosis and Related Disorder*) wzięli udział pacjenci po zawale mięśnia sercowego, którzy przez trzy miesiące otrzymywali azitromycynę. Zaobserwowano nieistotną 7% redukcję częstości występowania złożonych, sercowo-naczyniowych punktów końcowych u pacjentów leczonych antybiotykiem. Dopiero analiza *post hoc* (zależności efektu leczenia od czasu) dała bardzo obiecujące wyniki. Po sześciu miesiącach od zakończenia badania wykazano bowiem, że w grupie leczonych azitromycyną u znacznie większej liczby chorych nie stwierdza się jakichkolwiek incydentów sercowo-naczyniowych oraz można zaobserwować istotnie mniejszą liczbą zgonów i zawałów prowadzących do zgonu. W związku z powyższymi wynikami badacze podjęli próbę dłuższego rocznego leczenia azitromycyną (trwające badanie ACES – *Azithromycin Coronary Events Study*), natomiast w badaniu PROVE-IT (*Provastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy*) ocenie poddawana jest gatifloksacyna, antybiotyk o potencjalnie większej skuteczności w leczeniu *Ch. pneumoniae* (3).

W drugim z ogłoszonych badań nad antybiotykoterapią – AZACS (*Azithromycin Acute Coronary Syndrome Study*) oceniano skuteczność podawania azitromycyny przez 4 dni u chorych z ostrymi incydentami wieńcowymi. Wyniki badania nie były jednak zachęcające, ponieważ częstość występowania głównych punktów końcowych nie różniła się, w zależności od stosowanego leku, ani w odniesieniu do wszystkich zdarzeń, ani do tych, które nastąpiły po wypisaniu ze szpitala. Wyniki tego badania jeszcze raz podkreślają sens kontynuowania badania ACES i włączenie długoterminowego leczenia antybiotykiem.

## ROLA ZAKAŻENIA CYTOMEGALOWIRUSEM

*Cytomegalowirus* (CMV) jest częstym patogenem ludzkim, a w licznych dotychczas opublikowanych pracach uważa się go za czynnik potencjalnie aterogenny. Zakażenie CMV może przyczyniać się do rozwoju miażdżycy w wyniku działania kilku mechanizmów: hamowania fibrylizy, zwiększania stężenia lipoproteiny, aktywności prokoagulacyjnej oraz liczby utlenionych LDL na powierzchni makrofagów.

Nie zostało jednoznacznie udowodnione, że obecność przeciwciał anti-CMV jest czynnikiem ryzyka rozwoju choroby wieńcowej serca lub miażdżycy naczyń wieńcowych. Spośród 11 dużych badań klinicznych, przeprowadzonych do końca 2002 roku, w czterech wykazano istnienie pozytywnej korelacji, natomiast w siedmiu pozostałych wykazano jedynie słabą zależność. Jednak badania ostatnich dwóch lat wskazują na istotną rolę tego patogenu w prognozowaniu ryzyka miażdżycy. W badaniu Blum'a i wsp. przebadano 187 osób, w wieku od 40-80 lat, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka miażdżycy naczyń, bez choroby wieńcowej w wywiadzie. U 126 pacjentów włączonych do badania wykazano wysokie miano przeciwciał anti-CMV ( $\geq 1800$ ), przy braku przeciwciał w grupie kontrolnej ( $p < 0,0001$ ). Na podstawie uzyskanych wyników autorzy jednoznacznie potwierdzili rolę zakażenia CMV w patogenezie miażdżycy, wskazując, że miano przeciwciał anti-CMV jest wczesnym predyktorem rozwoju miażdżycy, a jego oznaczenie powinno być wykorzystywane w codziennej praktyce klinicznej u osób z grupy wysokiego ryzyka (4). Podobne wyniki uzyskano również w innych, ostatnio opublikowanych badaniach. W pracy Vliegena i wsp. oceniano wpływ wirusa CMV na powstawanie reakcji zapalnej w naczyniach, na podstawie analizy obecności czynników immunologicznych, m.in.

TNF- $\alpha$  oraz interferonu g. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że wirus cytomegalii wywołuje miejscową odpowiedź immunologiczną, co sugeruje bezpośredni wpływ wirusa CMV w indukcji procesu miażdżycy oraz systemową odpowiedź immunologiczną organizmu, co wskazuje dodatkowo na pośrednią rolę zakażenia CMV w procesie aterosclerozy (5).

#### ROLA ZAKAŻENIA WIRUSEM HERPES SIMPLEX

Obecność wirusa *Herpes simplex (HSV)* stwierdzono w blaszkach miażdżycowych pochodzących z tętnic szyjnych i wieńcowych. Autorzy badania *Helsinki Heart Study*, na podstawie uzyskanych wyników, uznali obecność przeciwciał anty-HSV-1 za czynnik ryzyka rozwoju choroby wieńcowej. Wykazali również, że względne ryzyko rozwoju choroby wieńcowej zwiększa się istotnie u osób seropozytywnych z podwyższonym stężeniem CRP. W innym badaniu wykazano znamienne rolę czynników wirusowych, w tym HSV-1 oraz HSV-2 w powstawaniu miażdżycy naczyń nerkowych po transplantacji tego narządu. Jednak ze względu na to, że cztery znane duże badania kliniczne nie wykazały istnienia związku wirusa opryszczki z rozwojem miażdżycy, czynnik ten jest brany pod uwagę tylko przy określaniu związku całkowitego obciążenia mikroorganizmami a rozwojem miażdżycy (6).

#### DOMNIEMANA ROLA INNYCH WIRUSÓW

W ostatnich latach pojawiło się również kilka doniesień z badań nad wpływem wirusa zapalenia wątroby typu A (HAV) na rozwój choroby wieńcowej. Jak dotąd jednak nie ma jednoznacznych dowodów na istnienie takiego związku, wręcz przeciwnie, najnowsze badania wykazują brak korelacji pomiędzy wirusem zapalenia wątroby typu A a rozwojem miażdżycy, wskazując, że zakażenie wirusem HAV nie jest predyktorem ryzyka rozwoju choroby naczyń wieńcowych.

Obecnie prowadzi się również wiele badań na temat wpływu wirusa HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) na rozwój miażdżycy naczyń. Chociaż początkowe wyniki nie wskazywały na istnienie takiego związku, to najnowsze doniesienia w większości przypadków sugerują istotną rolę zakażenia HIV w rozwoju miażdżycy naczyń. W opublikowanym w tym roku badaniu *Hsue* i wsp. oceniano roczną progresję grubości kompleksu intymedia (IMT) u 148 pacjentów zakażonych wirusem HIV. Na podstawie uzyskanych wyników wykazano, że u pacjentów HIV dodatnich IMT jest istotnie większa niż w grupie kontrolnej i jest czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy, a tym samym choroby naczyń wieńcowych. Wykazano również, że ryzyko to jeszcze się zwiększa w przypadku nasilenia procesu zakaźnego ( $CD4 \leq 200$ ) oraz współistnienia innych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca (7). Podobne istotne nasilenie procesu miażdżycy u osób z HIV zaobserwowano w badaniach innych autorów. Wykazano nawet, że *Human Immunodeficiency Virus* powoduje pogrubienie ściany naczyń krwionośnych oraz dysfunkcję śródbłona także u dzieci zakażonych HIV.

Analizując populację pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i występowaniem ostrych zespołów wieńcowych zaobserwowano, że u 10 do 23% chorych współistnieje choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy. Stąd w badaniach nad rolą zakażenia w patoge-

niezależnie miażdżycy rozpatrywano również znaczenie etiologiczne infekcji *Helicobacter pylori*. Jednak wyniki analizy pięciu znanych badań serologiczno-epidemiologicznych wykazały, że obecność przeciwciał przeciwko tej bakterii nie jest czynnikiem rokowniczym choroby wieńcowej. Obecności *H. pylori* nie wykazano w blaszkach miażdżycowych u ludzi ani nie zaobserwowano patologicznego jej wpływu w badaniach na zwierzętach. Wykazano jedynie, że obecność bakterii może zwiększać stężenie CRP oraz fibrynogenu i ułatwiać agregację płytek. W ostatnich latach pojawiły się jednak badania podważające powyższe wyniki. W 2002 roku ukazała się praca Kowalskiego i wsp., w której badano wpływ zakażenia *Helicobacter pylori* na występowanie choroby naczyń wieńcowych. Próbkę pobierane z trakcie rewaskularyzacji badano pod kątem występowania przeciwciał IgG -/cagA specyficznych dla *H. pylori*. Na podstawie otrzymanych wyników autorzy stwierdzili istotną korelację pomiędzy zakażeniem *Helicobacter pylori* a wcześniejszym zawałem serca ( $p=0,008$ ) oraz występowaniem niestabilnej dusznicy bolesnej ( $p < 0,001$ ). Znaczenie zakażenia *Helicobacter pylori* w patogenezie miażdżycy pozostaje zatem wciąż sprawą otwartą (8).

Zagadnieniem wciąż nie do końca zbadanym pozostaje również rola *Mycoplasma pneumoniae* w procesie miażdżycy. Dotychczas opublikowane doniesienia sugerują bowiem potencjalny wpływ tego patogenu w procesie aterogenezy, a bakterię tę znajdowano m.in. w pękniętych blaszkach miażdżycowych u pacjentów po zawałe mięśnia sercowego oraz w zwapnianych ogniskach miażdżycowych u chorych ze stenozą zastawki aortalnej.

#### PODSUMOWANIE

Miażdżycą jest chorobą zapalną, polegającą na powstaniu w ich błonie wewnętrznej wielogniskowych zmian prowadzących do zmniejszenia elastyczności i zwężających światło naczyń. Stężenie markerów procesu miażdżycowego jest podwyższone u chorych z grupy wysokiego ryzyka i stanowi negatywny czynnik prognostyczny. Nadal jednak nie ma pewności, co wywołuje reakcje zapalne, ponieważ dotychczas zebrane dane wskazują zarówno na czynniki zakaźne i niezakaźne *nieinfekcyjne*. Nadal bez odpowiedzi pozostaje także pytanie, czy zastosowanie antybiotyków lub szczepionek, może okazać się skuteczne w profilaktyce i leczeniu choroby wieńcowej. W związku z tym, z dużym zainteresowaniem czekamy na wyniki trwających badań (m.in. ACES oraz PROVE-IT), a tymczasem ważnym zagadnieniem pozostaje optymalizacja procedur leczniczych, w przypadku których wykazano działanie hamujące reakcję zapalną w naczyniach.

Duże nadzieje związane są również z badaniami eksperymentalnych szczepionek przeciwko miażdżycy. Tegoroczne prace donoszą m.in. o szczepionkach z zastosowaniem utlenionego LDL cholesterolu, jako głównego czynnika przeciwdziałającego arteriosklerozie, w innych badaniach autorzy przedstawiają szczepionkę CETi-1, która stymuluje powstawanie przeciwciał specyficznych dla białka transportującego estry cholesterolu (druga faza badania rozpoczęła się w sierpniu 2001 roku). Wciąż trwają badania szczepionki przeciwko miażdżycy, której najistotniejsze działanie polega na stymulowaniu układu Th2 (9).

*M Banach, L Markuszewski, J Zaslonka, J Grzegorzczak, P Okoński, B Jegier*

THE ROLE OF INFECTION  
IN THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

SUMMARY

Experimental models and human studies have supported a role of infection in the initiation of atherosclerosis. There are many known microorganisms who can play an important role in atherosclerosis, but especially two of them – *Chlamydia pneumoniae* and *Cytomegalovirus* are suspected to stimulate the process of atheromatosis. Until antibiotics or vaccines are useful in artery diseases prevention, therapies with proven vascular anti-inflammatory effects (diet, exercise, smoking cessation, aspirin, statins) should be optimized.

PIŚMIENNICTWO

1. Lindholt JS, Stovring J, Ostergaard L, i in. Serum antibodies against *Chlamydia pneumoniae* outer membrane protein cross-react with the heavy chain of immunoglobulin in the wall of abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2004;109(17):2097-102.
2. Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist J, i in. Randomized secondary prevention trial of Azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection: The Azithromycin in Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infection with *Chlamydia* (ACADEMIC) Study. *Circulation* 1999; 99:1540-7.
3. Zebrack JS, Anderson JL. The role of inflammation and infection in the pathogenesis and evolution of coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep* 2002;4:278-88.
4. Blum A, Peleg A, Weinberg M. Anti-cytomegalovirus (CMV) IgG antibody titer in patients with risk factors to atherosclerosis. *Clin Exp Med* 2003;11:157-60.
5. Vliegen I, Duijvestijn A, Grauls G, i in. Cytomegalovirus infection aggravates atherogenesis in apoE knockout mice by both local and systemic immune activation. *Microbes Infect* 2004;1:17-24.
6. Alber DG, Powell KL, Vallance P, i in. Herpesvirus infection accelerates atherosclerosis in the apolipoprotein E-deficient mouse. *Circulation* 2000;102(7):779-85.
7. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, i in. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 2004;4(109):1603-8.
8. Kowalski M, Rees W, Konturek PC, i in. Detection of *Helicobacter pylori* specific DNA in human Atheromatous coronary arteries and its association to prior myocardial infarction and unstable angina. *Dig Liver Dis* 2002;6:398-402
9. Brown M. A vaccine against atherosclerosis. *Drug Discov Today* 2002;7(11):588-90.

Otrzymano: 07.07.2004 r.

**Adres autorów:**

Maciej Banach  
Klinika Kardiologii UM w Łodzi  
ul. Sterlinga 1/3, 91-425 Łódź.  
tel. (42) 633 15 58; 0 604 593 040  
e-mail: maciej.banach@kardiolog.pl