

CHLAMYDIA PNEUMONIAE, ОСТРОФАЗОВИ ПРОТЕИНИ И ИМУНОГЛОБУЛИНИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСТЪР ИНФАРКТ НА МИОКАРДА

К. Икономова¹, М. Шишков², П. Йорданова-Палева³ и М. Атанасова¹

¹НМТБ "Цар Борис III" – София

²Пета МБАЛ – София

³Медицински университет – Плевен

CHLAMYDIA PNEUMONIAE, ACUTE PHASE PROTEINS AND IMMUNOGLOBULINS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

K. Ikonomova¹, M. Shishenkov², P. Yordanova-Laleva³ and M. Atanasova¹

¹National Transport Hospital "Tzar Boris III" – Sofia

²Fifth MHAT – Sofia

³Medical University – Pleven

Резюме:	<p>Връзката между Chlamydia pneumoniae и миокардния инфаркт е установена в редица сероепидемиологични проучвания. Повишен титър на антителата срещу Chlamydia pneumoniae е намерен и при болни с коронарна и каротидна стеноза, както и при мозъчен инсулт. Целта на нашето изследване беше да се прецени до каква степен инфекцията с Chlamydia pneumoniae може да се свърже с възникването на миокарден инфаркт. Успоредно са изследвани главните елементи на хуморалния имунитет – основните класове имуноглобулини IgG, IgA, IgM, както и нивото на острофазовия белтък – С-реактивен протеин (CRP). Изследвани бяха 42 пациенти с остър миокарден инфаркт и контролна група от 20 здрави лица. Установихме, че при пациенти с остър инфаркт на миокарда се наблюдават повишени титри на антителата срещу Chlamydia pneumoniae в сравнение с контролна група здрави (57% срещу 37%). В началото на инфаркта не се наблюдават съществени промени в трите класа имуноглобулини, а CRP е повишен при 58% от пациентите с миокарден инфаркт. Тъй като инфекциозните причинители могат успешно да бъдат повлияни от съответна терапия, те са смятани за обратими рискови фактори в развитието на миокардния инфаркт. Идентифицирането и модифицирането на обратимите рискови фактори е оптималният подход за първична и вторична профилактика на миокардния инфаркт.</p>
Ключови думи:	<p>остър инфаркт на миокарда, Chlamydia pneumoniae, острофазови протеини, имуноглобулини</p>
Адрес за кореспонденция:	<p>Д-р К. Икономова, НМТБ „Цар Борис III“, бул. „Мария Луиза“ № 104, 1233 София</p>
Summary:	<p>The relation between Chlamydia pneumoniae and myocardial infarction is established in seroepidemiological studies. High titers antichlamydial antibodies are detected also in patients with coronary and carotid stenosis and stroke. The aim of the study was to estimate the level of chlamydial infection and its relation to acute myocardial infarction. In parallel, the main elements of humoral immunity – immunoglobulin classes IgG, IgA, IgM and acute phase protein CRP were measured. Forty two patients with acute myocardial infarction and 20 healthy controls were examined. High titers antichlamydial antibodies were measured in patients with acute myocardial infarction compared to the healthy controls (57% vs 37%). In the outbreak of myocardial infarction, the significant changes of immunoglobulins were not observed. CRP was elevated in 58% of the patients. The infectious pathogens can be treated successfully so they could be considered as reversible risk factors for myocardial infarction. The identification and</p>

Key words:	modification of reversible risk factors is the best approach for primary and secondary myocardial infarction prophylaxis.
Address for correspondence:	acute myocardial infarction, Chlamydia pneumoniae, acute phase proteins, immunoglobulins
	<i>K. Ikonomova, M. D., National Transport Hospital "Tzar Boris III", 104 Maria Luiza Blvd, Bg – 1233 Sofia</i>

ВЪВЕДЕНИЕ

Връзката между Chlamydia pneumoniae и миокардния инфаркт е установена през 1992 г. в Хелзинкското проучване. В изследването е отчетена връзка между увеличените антихламидиални антитела и честотата на миокардния инфаркт [19]. Повишен титър антитела срещу Chlamydia pneumoniae е намерен и при болни с коронарна и каротидна стеноза, аортна аневризма и мозъчен инсулт [13, 17, 20].

Установено е, че ендотелните и гладкомускулните клетки на съдовата стена, както и макрофагите са чувствителни към инфекции с този патоген. Инфектирането им води до повишена продукция на цитокини, растежни фактори и увеличена експресия на адхезионни молекули [8, 11]. Настъпват промени в коагулацията, гладкомускулните клетки пролиферират, липидният метаболизъм се променя [4]. Инфектирането на макрофагите води до дисеминиране на Chlamydia pneumoniae по кръвния ток [12]. Тези наблюдения обясняват присъствието на микроорганизма в атеросклеротичните лезии и го свързват със сърдечно-съдовите болести [10, 15].

Връзката между нивото на общите имуноглобулини със сърдечно-съдовите заболявания все още е обект на спорове. При пациенти с дислипидемия и повишен риск от сърдечно-съдови заболявания са установени повишени серумни нива на IgG, IgA и IgE. Изследователите заключават, че серумните нива на посочените имуноглобулини са свързани с миокарден инфаркт и сърдечно-съдова смърт [12]. Други автори препознат, че увеличението на IgG и IgM е последица от първичното активиране на С3, тъй като няма независима асоциация на IgM и IgG с атеросклерозата и миокардния инфаркт [3, 16, 22].

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на изследването е да се прецени до каква степен инфекцията с Chlamydia pneumoniae може да се свърже с възникването на миокарден инфаркт. Успоредно с установяването или липсата на серологични доказателства за инфекция с Chlamydia pneumoniae си поставих-

ме за цел да изследваме и главните елементи на хуморалния имунитет – основните класове имуноглобулини. Беше оценено и нивото на острофазовия белтък – CRP, при възникването на остра коронарна патология.

МАТЕРИАЛ И МЕТОД

Изследвани са 42-ма болни на средна възраст $58 \pm 7,3$ год., от тях 27 мъже и 15 жени. Диагнозата миокарден инфаркт беше потвърдена от клинични, инструментални и лабораторни изследвания.

На всички пациенти бяха изследвани антитела (клас IgG и IgM) срещу Chlamydia pneumoniae по ELISA метод.

IgG, IgA, IgM бяха изследвани по метода на радиалната имунодифузия (РИД).

CRP бе изследван чрез рефлексометрия.

Кръв за изследване беше вземана при постъпване на пациентите за лечение.

Изследвана беше и контролна група от 20 здрави лица.

РЕЗУЛТАТИ

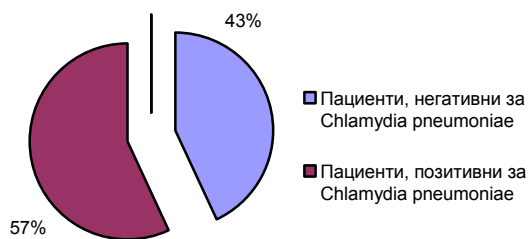
При изследването на антитела за Chlamydia pneumoniae се установи, че 57% от болните с миокарден инфаркт бяха с положителни проби (59% са позитивни за IgM и 41% – за IgG антитела срещу Chl. pneumoniae).

При здравите положителни за Chl. pneumoniae бяха 34% от пациентите (25% бяха позитивни за IgM и 75% – за IgG антитела срещу Chlamydia pneumoniae).

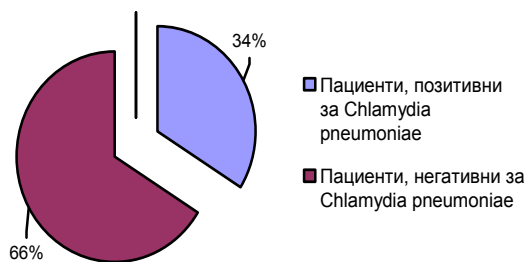
CRP беше със стойности над 5 mg/l при 58% от болните с остър миокарден инфаркт и при 17% от здравите. Общите серумни IgG и IgM при всички пациенти с миокарден инфаркт бяха в референтни граници. При 9 пациенти (21%) серумният IgA беше над горна референтна граница. От тях 6 (2/3) бяха с положителни проби за Chl. pneumoniae. Всички пациенти с увеличен серумен IgA бяха пушачи.

При здравите контроли и трите класа имуноглобулини бяха в референтни граници.

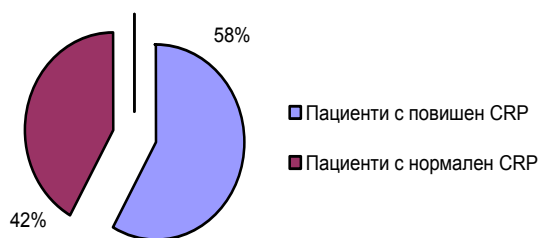
Резултатите са представени на фиг. 1-5.



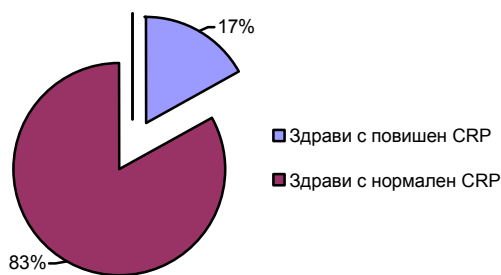
Фиг. 1. Пациенти с ОМИ



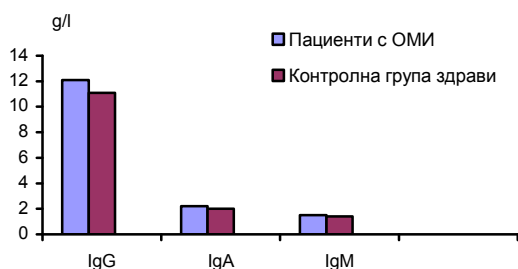
Фиг. 2. Здрава група контроли



Фиг. 3. CRP при пациенти с ОМИ



Фиг. 4. CRP при здрави контроли



Фиг. 5. Имуноглобулини при пациенти с ОМИ и здрави контроли

ОБСЪЖДАНЕ

От сероепидемиологични изследвания е установено, че при пациенти с миокарден инфаркт сигнификантно са повишени титрите на антителата за *Chl. pneumoniae* [1, 19]. В нашето изследване установихме честота на *Chl. pneumoniae* при 57% от пациентите с миокарден инфаркт и при 34% от здравите. Въпреки че тези факти очертават възможната асоциация между хламидиалната инфекция и миокардния инфаркт, покачени титри антитела срещу този инфекциозен причинител са отчетени и в общата популация. Освен това при много пациенти с документирани артериални заболявания липсват високи титри на антитела [7].

Няколко серологични изследвания са установили, че около 50% от възрастното население по света има антитела срещу *Chlamydia pneumoniae* [5]. Смята се, че всеки индивид в хода на индивидуалното си съществуване е прекарал две или три инфекции, причинени от този патоген. Освен това само при 10% от лицата с първична хламидиална белодробна инфекция се стига до клинично манифестиране на пневмония. Установено е, че след прекарване на инфекцията, титрите на *Chlamydia pneumoniae* клонят към намаление, но антителата не изчезват напълно [18]. Титърът на антителата нараства стабилно с напредване на възрастта [1].

Предвид средната възраст на нашите пациенти ($58 \pm 7,3$ год.), повишеният титър антитела срещу *Chl. pneumoniae* може да се отдаде на възрастови промени, а не на пряка връзка с миокардния инфаркт, независимо че в контролната група сме наблюдавали сигнификантно по-малко пациенти, позитивни за *Chlamydia pneumoniae*.

Индуцирането на подходящ имунен отговор – клетъчен или хуморален, е изискване, необходимо за преодоляване на хламидиалната инфекция. Специфичен хуморален имунен отговор тип IgM е установен при първична хламидиална инфекция, но обикновено липсва при реинфекция. Установени са и отклонения в IgG субкласовете на антихламидиалните антитела. При първична инфекция IgG3 доминира, докато при реинфекции равновесието се обръща в полза на IgG4 [2].

При инфекциите, причинени от вътреклетъчни патогени, какъвто е *Chlamydia pneumoniae*, се изисква силен Th1 имунен отговор, за да се постигне ерадикация на патогена. Th1 имунният отговор е свързан със стимулиране на клетъчния имунитет – активиране на макрофаги, NK клетки, продукцията на гама-интерферон [6, 8]. Хуморалният имунитет, свързан с продукцията на различни класове имуноглобулини, изглежда, не играе

съществена роля в преодоляването на хламидиалната инфекция. Вероятно с това могат да се свържат и резултатите от нашето изследване, при което не установихме промяна в основните класове имуноглобулини при постъпване за лечение на пациенти с миокарден инфаркт.

CRP е острофазов протеин, синтезиран в черния дроб. Неговата продукция се стимулира от IL-6 и има способността многократно да нараства при различни състояния, свързани с nekроза, възпаление и инфекциозни заболявания. При инфаркт на миокарда CRP нараства с бързи темпове. Нашите наблюдения установяват, че при постъпване за лечение при 58% от пациентите CRP е над горната референтна граница (5 mg/l). Тези факти могат да се свържат с динамиката в синтеза на протеините на острата фаза. Установено е, че CRP започва да нараства още в първите 6-8 часа, като достига пик на 48-ия час от началото на заболяването [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При пациенти с остър инфаркт на миокарда се наблюдават повишени титри антитела срещу Chlamydia pneumoniae в сравнение с контролна група здрави (57% срещу 37%). В началото на инфаркта не се наблюдават съществени промени в трите класа имуноглобулини, а CRP е повишен при 58% от пациентите с миокарден инфаркт.

Тъй като инфекциозните причинители могат успешно да бъдат повлияни от съответна терапия, те са смятани за обратими рискови фактори в развитието на миокардния инфаркт. Идентифицирането и модифицирането на обратимите рискови фактори е оптималният подход за първична и вторична профилактика на миокардния инфаркт.

Библиография

1. Aldous, M. B. et al. Seroepidemiology of Chlamydia pneumoniae in Seattle families. – J. Infect. Dis., 19, 1992, 166-649.
2. Anttila, T. et al. IgG subclasses-specific antibodies in Chlamydia pneumoniae infections. – Scand. J. Infect. Dis., 30, 1998, 381-386.
3. Bitner, V. Atherosclerosis and immune system. – Arch. Intern. Med., 158, 1998, 1395-1401.
4. Fryer, R. H. et al. Chlamydia species infect human vascular endothelial cells and induce procoagulant activity. – J. Invest. Med., 45, 1997, 168-174.
5. Greyston, J. T. Chlamydia pneumoniae and cardiovascular disease. – Cardiology, 42, 1997, 1145-1151.
6. Halme, S. et al. Lymphocyte responses to Chlamydia antigens in patients with coronary artery disease. – Eur. Heart J., 18, 1997, 1095-1101.
7. Hertzgen, L. Chlamydia pneumoniae and its role in chronic obstructive pulmonary disease. – Ann. Med., 30, 1998, 27-37.
8. Heinemann, M. et al. Growth of Chlamydia pneumoniae induces cytokine production and expression of CD 14 in a human monocytic cell line. – Infect. Immun., 64, 1996, 4872-4887.
9. Huseyn, G. et al. CRP and ischemic heart disease. – Cardiology, 1, 2005, № 3-4, 194-199.
10. Jackson, L. A. et al. Specificity of detection of Chlamydia pneumoniae in cardiovascular atheroma: evaluation of the innocent bystander hypothesis. – Am. J. Pathol., 150, 1997, 1785-1790.
11. Kaukoranta-Roivanen, S. S. et al. Expression of adhesion molecules on endothelial cells stimulated by Chlamydia pneumoniae. – Microb. Pathog., 21, 1996, 407-411.
12. Kovanen, P. T. et al. Prediction of myocardial infarction in dyslipidemic men by elevated levels of immunoglobulin classes A, E, and G, but not M. – Arch. Intern. Med., 158, 1998, 1434-1439.
13. Madre, J. G. et al. Association between seropositivity to Chlamydia pneumoniae and acute ischaemic stroke. – Eur. J. Neurol., 9, 2002, № 3, 303-306.
14. Moazed, T. C. et al. Evidence of systemic dissemination of Chlamydia pneumoniae via macrophages. – J. Infect. Dis., 177, 1998, 1322-1325.
15. Muhlestein, J. B. et al. Increased incidence of Chlamydia species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. – J. Am. Coll. Cardiol., 27, 1996, 1555-1561.
16. Muscarey, A. et P. Puddu. Immunoglobulins, C3, and risk of myocardial infarction. – Arch. Intern. Med., 159, 1998, 2364-2368.
17. Ngeh, J. et al. Chlamydia pneumoniae in elderly patients with stroke: a case control study on the seroprevalence of Chlamydia pneumoniae in elderly patients with acute cerebrovascular disease. – Cerebrovasc. Dis., 15, 2003, № 1-2, 11-16.
18. Patnode, D. et al. Presence of Chlamydia pneumoniae, strain TWAR micro-immunofluorescent antibody. – In: Chlamydial Infections. W. R. Bowie (Ed.). Cambridge University Press, 1990, 406-409.
19. Saikku, P. et al. Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. – Ann. Intern. Med., 116, 1992, 273-278.
20. Sander, D. et al. Reduced progression of early carotid atherosclerosis after antibiotic treatment and Chlamydia pneumoniae seropositivity. – Circulation, 106, 2002, № 19, 2428-2433.
21. Surcel, H. et al. Cell mediated immunity to Chlamydia pneumoniae measured as lymphocyte blast transformation in vitro. – Infect. Immunol., 61, 1993, 2196-2199.
22. Yilmazer, M. et al. Association of serum complement (C3, C4) and immunoglobulin (IgG, IgM) levels with hormone replacement therapy in healthy post-menopausal women. – Hum. Reprod., 18, 2003, № 7, 1531-1535.

Постъпил за печат на 14 август 2008 г.