

УДК 616.13-004.6-022:579.861.2

***Clamydия pneumoniae* и атеросклероз: совпадение или закономерная связь?**

Установление природы этой связи требует объединения усилий и привлечения метаанализа проводимых клинических испытаний

Дж. Нге¹, С. Гупта²¹Отделение геронтологии госпиталя Випс Кросс, Лондон, Великобритания²Отделение кардиологии госпиталя Випс Кросс и госпиталя Св. Варфоломея, Лондон, Великобритания

Переведена и печатается с согласия авторов и редакции журнала «ASM News» 2000; 66:732-7.

***Clamydия pneumoniae* and Atherosclerosis: Causal or Coincidental Link?**

Concerted efforts, perhaps involving meta-analysis of ongoing clinical trials, are needed to establish the nature of that link

Joseph Ngeh¹, Sandeep Gupta²¹Department of Medicine for Elderly People, Whipps Cross Hospital, London, United Kingdom²Department of Cardiology, Whipps Cross and St. Bartholomew's Hospitals, London, United Kingdom

Translated and reprinted with permission from «ASM News» 2000; 66:732-7.

Клинические проявления атеросклероза весьма разнообразны. Они могут быть представлены, в частности, *ишемической болезнью сердца* (ИБС), поражением церебральных и почечных сосудов и сосудов конечностей. Во всем мире ИБС является самым распространенным заболеванием, а инсульт занимает третье по частоте место среди причин смерти. Атеросклероз вносит существенный вклад в общий уровень заболеваемости и летальности, а также требует больших экономических затрат на лечение различных его форм и осложнений. Такие традиционные факторы риска, как артериальная гипертензия, курение, гиперлипидемия и сахарный диабет, не могут до конца объяснить высокую частоту и широкую распространенность данного заболевания. В последние годы большое внимание уделяется поиску недостающих звеньев и новых факторов риска в патогенезе атеросклероза.

Несмотря на то что многие специалисты не признают инфекционную природу атеросклероза, некоторые исследователи все же высказывают мнение о том, что в основе данного заболевания лежит воспалительный процесс. На протяжении более

100 лет на роль возможного связующего звена между воспалением и процессами атерогенеза (атеротромбоза) предлагались различные специфические микробные агенты, в том числе *Bacillus typhosus* (*Salmonella typhi*), стрептококки, вирус Коксаки В, *Mycoplasma gallisepticum*, аденовирус, вирус болезни Марекка, цитомегаловирус, *Chlamydия pneumoniae* (ныне *Chlamydophila*), *Helicobacter pylori*, *Mycoplasma fermentans*, *Coxiella burnetii*. Из перечисленных микроорганизмов наибольший интерес вызывают цитомегаловирус, *H. pylori*, а с недавних пор – *C. pneumoniae*, при этом значительный акцент делается на *C. pneumoniae*.

***C. pneumoniae* – недавно открытый возбудитель. Краткая характеристика**

C. pneumoniae – грамтрицательная облигатная внутриклеточная бактерия. Впервые выделена в 1965 г. на Тайване. В 1986 г. установлена роль данного микроорганизма в качестве возбудителя острых респираторных инфекций, в связи с чем она получила сокращенное название TWAR – *Taiwan acute respiratory*. В 1989 г. *C. pneumoniae* выделена в

отдельный вид рода *Chlamydia*, уже включавшего двух сходных возбудителей заболеваний у человека: *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia psittaci*.

C. pneumoniae может существовать в 3 формах: в виде элементарного тельца (ЭТ), ретикулярного тельца (РТ) и персистирующего тельца (ПТ).

ЭТ является инфицирующей формой, которая, попадая через дыхательные пути, может внедряться в эндотелиальные клетки и моноциты организма хозяина. После проникновения в клетку хозяина путем фагоцитоза ЭТ внутри увеличенных вакуолей, так называемых «включений», в процессе бинарного деления превращается в неинфекционное РТ. Затем РТ, как правило, снова трансформируются в ЭТ, которые высвобождаются из клетки путем ее лизиса, начиная тем самым новый жизненный цикл.

Однако ЭТ могут трансформироваться в метаболически неактивную форму, называемую ПТ, и в таком «дремлющем» состоянии иногда на протяжении долгого времени находиться внутри клетки. ПТ нечувствительны к воздействиям иммунной системы и антибиотиков.

Инфекция, вызванная *C. pneumoniae*, распространена во всем мире и имеет широкий спектр клинических проявлений, главным образом со стороны верхних дыхательных путей. В промышленно развитых странах ее эпидемии наблюдаются 1 раз в 4–7 лет. Вследствие этого от 50 до 70% людей среднего возраста имеют антитела к хламидиям. В типичных случаях на протяжении всей жизни человек инфицируется *C. pneumoniae* от 2 до 3 раз.

Доказательства участия *C. pneumoniae* в развитии атеросклероза

Для подтверждения участия *C. pneumoniae* в развитии атеросклероза используют данные различных исследований, включая сероэпидемиологические, патогистологические, молекулярно-биологические и иммунологические, моделирование на животных и исследования по применению антибиотиков. Большинство этих исследований сфокусировано на ИБС и в значительно меньшей степени – на изучении цереброваскулярных заболеваний.

Начиная с 1988 г. во всем мире было проведено более 30 эпидемиологических исследований, результаты которых указывают на наличие корреляции между уровнем серологических маркеров хламидийной инфекции (иммуноглобулинов, иммунных комплексов) и развитием атеросклеротического поражения сосудов. Например, по данным Pekka Saikku (Национальный институт здоровья, Оулу, Финляндия), наблюдается отчетливая взаимосвязь между высоким уровнем серологических маркеров хламидийной инфекции и развитием ИБС.

Кроме того, согласно данным Martin Wimmer (Городская больница München-Harlaching, Мюнхен, Германия), эти же маркеры связаны и с развитием цереброваскулярных заболеваний.

В большинстве случаев исследователи проводили контролируемые сероэпидемиологические исследования, результаты которых даже с учетом статистических поправок на влияние сопутствующих традиционных факторов риска свидетельствовали о том, что при повышении уровня серологических маркеров *C. pneumoniae* риск развития атеросклероза увеличивается как минимум в 2 раза.

Первое проспективное исследование, продемонстрировавшее отчетливую взаимосвязь между уровнем IgA к *C. pneumoniae* и риском смерти в результате заболеваний сердца, было представлено в 1999 г. David Strachan (Университетский госпиталь Св. Георгия, Лондон, Великобритания). Однако результаты ряда эпидемиологических исследований не подтверждают наличия подобной связи между серологическими маркерами хламидийной инфекции и развитием ИБС.

Несмотря на использование почти во всех исследованиях метода микроиммунофлюоресценции (МИФ), считающегося «золотым стандартом» серологических исследований на хламидии, для правильной интерпретации полученных данных нужен опытный специалист, профессионально владеющий техникой микроскопии. По этой причине определение хламидий с помощью МИФ носит выраженный субъективный характер, что в ряде случаев позволяет усомниться в воспроизводимости получаемых результатов.

До настоящего времени в качестве диагностически значимого критерия использовались различные значения титра антител, что затрудняло непосредственное сравнение результатов разных исследований. Традиционно считается, что присутствие в сыворотке большого антихламидийных антител классов А, G или М, как правило, свидетельствует о наличии соответственно рецидивирующей/персистирующей, хронической/ранее перенесенной или острой хламидийной инфекции. Однако истинная роль каждого из этих классов иммуноглобулинов как диагностических маркеров наличия инфекции пока остается спорной.

Имеются сообщения о том, что чувствительность и специфичность иммуноферментного анализа (ИФА) составляют 90% по сравнению с таковыми при применении МИФ. При этом ИФА менее трудоемок по сравнению с проведением МИФ, а интерпретация данных менее субъективна. Однако надежность и воспроизводимость этого метода нуждаются в дальнейшем изучении.

Результаты, полученные при патогистологических исследованиях

В 1992 г. Allan Shor (факультет патологии Витватерсрандского университета, Южная Африка) при исследовании аутопсийного материала с помощью *электронной микроскопии* (ЭМС) обнаружил *C. pneumoniae* в пораженных атеросклерозом участках коронарных сосудов.

В последующем более чем в 25 исследованиях патогистологического материала подтвердилось, что различные маркеры *C. pneumoniae*, в том числе ДНК, специфичные белки и ЭТ, могут быть найдены в образцах различных типов артерий, включая венечные, сонные, бедренные, подколенные, аорту, а также в обтурированных шунтах сосудов.

Результаты подобных исследований зависят от выбранного метода, используемого для обнаружения *C. pneumoniae*: *иммуноцитохимический метод* (ИЦХМ), *полимеразная цепная реакция* (ПЦР) и ЭМС. Частота обнаружения *C. pneumoniae* в участках атероматозного поражения сосудов составляет около 50%, а в сосудах, не пораженных атеросклеротическим процессом, – 5%. В нескольких случаях из образцов атеросклеротически измененных сосудов были выделены жизнеспособные хламидии.

Доказательства присутствия *C. pneumoniae* были также обнаружены в легких, печени, селезенке, костном мозге, лимфатических узлах и в гранулематозной ткани. В связи с этим сторонники гипотезы «безвредного присутствия» утверждают, что *C. pneumoniae* может пассивно попадать в различные органы и

ткани сердечно-сосудистой системы. Например, в циркулирующих моноцитах они могут переноситься из дыхательных путей в атероматозно измененные участки сосудов и находиться в них в неактивном состоянии, не играя никакой этиологической роли в процессах атерогенеза и атеротромбоза.

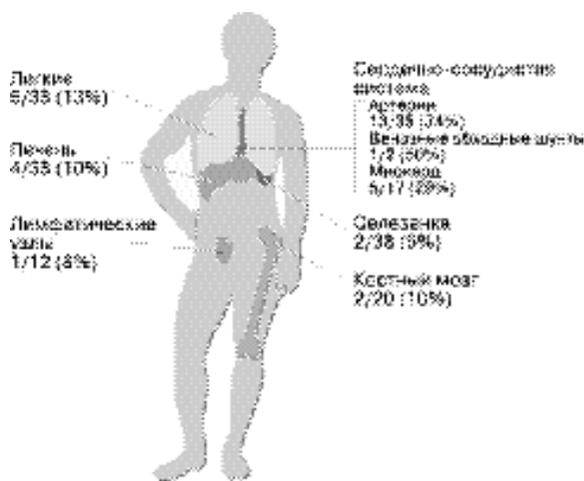
Тем не менее в 1997 г. Liza Jackson et al. (медицинский факультет Вашингтонского университета, Сиэтл, Вашингтон) сообщили о том, что при исследовании тканей, полученных при 38 вскрытиях трупов, в различных органах и тканях сердечно-сосудистой системы *C. pneumoniae* обнаруживалась в 29–50% случаев, тогда как в других тканях – всего в 5–13%. Хламидии были найдены также в 3 (9%) из 33 исследованных образцов гранулематозной ткани. Указанные обстоятельства дали основание заключить, что, несмотря на преимущественную локализацию *C. pneumoniae* в пораженных отделах сердечно-сосудистой системы, это не доказывает ее роли в качестве повреждающего фактора, а высокая частота присутствия данного микроорганизма в органах и тканях этой системы не подтверждает гипотезу «безвредного присутствия» (см. рисунок).

Проведение анализа получаемых результатов осложняется отсутствием четкого соответствия между данными ЭМС, ИЦХМ и ПЦР, а также тем, что результаты, полученные любым из этих методов, трудно сравнить с результатами серологических исследований. Иными словами, должна быть разработана стандартизированная патогистологическая методика.

Доказательства связи *C. pneumoniae* и атеросклероза, полученные молекулярно-биологическими исследованиями и моделированием на животных

В 30-х годах прошлого века R.L. Benson связал стрептококковую инфекцию с развитием атеросклероза у кроликов, а в конце 70-х годов С.Г. Fabricant сообщил о существовании подобной связи у цыплят, инфицированных вирусом герпеса. Недавно I.W. Fong (Госпиталь Св. Михаила, Торонто, Онтарио, Канада) установил, что у некоторых кроликов, инфицированных *C. pneumoniae*, развивается не только пневмония, но и формируются липидные полосы и повреждения аорты, соответствующие III стадии атеросклероза.

Применение антибиотиков может препятствовать развитию атеросклеротического поражения сосудов у определенных видов животных. Например, Joseph Muhlestein (лечебно-диагностическая клиника Университета штата Юта, Солт-Лейк-Сити, Юта, США) провел эксперимент, в котором кроликам, получавшим богатую холестерином пищу,



Частота обнаружения *C. pneumoniae* методом ПЦР или иммуноцитохимическим методом в образцах тканей, полученных при 38 аутопсиях. Данные выражены как соотношение числа положительных результатов к числу исследованных образцов

повторно ингаляровали взвесь *S. pneumoniae* или физиологический раствор. Затем их рандомизировали на 2 группы: одна из них получала в течение 7 нед азитромицин, другая являлась контрольной. В результате у кроликов, получавших антибиотик, уплотнение аорты было выражено меньше по сравнению с животными, не получавшими этот препарат.

В то же время, согласно данным Не Ну (Манитобский университет, Виннипег, Манитоба, Канада), чтобы *S. pneumoniae* могла ускорить развитие атеросклероза, у грызунов должен быть повышенным уровень холестерина в сыворотке крови.

Таким образом, хламидии проявляют свои атерогенные свойства только у трансгенных мышей, имеющих высокий уровень холестерина в крови. Более того, такой эффект не наблюдается при инфицировании мышей *S. trachomatis* и характерен только для *S. pneumoniae*.

Бактериальный эндотоксин и выделяющийся фактор некроза опухолей α (ФНО- α) могут снижать образование оксида азота и простаглицлина, что, в свою очередь, приводит к повреждению эндотелия сосудов и к образованию тромбов.

Поврежденный эндотелий имеет тенденцию абсорбировать и подвергать окислению липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), которые также обладают токсическим действием на эндотелий. В последующем в поврежденный эндотелий мигрируют моноциты, которые захватывают окисленные ЛПНП, образуя так называемые «пенистые клетки».

Выделяемые «пенистыми клетками» окисленные ЛПНП и цитотоксические ферменты способствуют выбросу дополнительных медиаторов воспаления и факторов роста, которые вызывают пролиферацию соединительной ткани в гладкомышечном слое стенки сосудов, формируя таким образом атеросклеротические бляшки.

По данным Murat Kalayoglu и Gerald Byrne (медицинский факультет Университета штата Висконсин, Мэдисон), липополисахарид клеточной стенки *S. pneumoniae* обладает способностью индуцировать превращение макрофагов в «пенистые клетки». В 1999 г. Kalayoglu et al. сообщили о том, что хламидийный протеин HSP60 активирует процесс внутриклеточного окисления ЛПНП.

HSP60 представляет собой высокостабильный стрессовый белок, обладающий широким спектром свойств. Он образуется в клетках при неблагоприятных условиях, таких, как лихорадка, острые и хронические инфекции, и помогает клеткам справляться с этими состояниями.

Более того, согласно исследованиям Amir Col

(клиника Брайема и Вумена, медицинский факультет Гарвардского университета, Бостон, Массачусетс), и хламидийный, и человеческий HSP60 содержится в макрофагах атеросклеротических бляшек. Оба вида HSP60 активируют вырабатываемые макрофагами ФНО- α и цитоплазматические металлопротеиназы, которые способны нарушать структуру соединительной ткани и разрушать атеросклеротические бляшки.

Таким образом, хламидийные протеины HSP60 могут способствовать развитию процессов атерогенеза и атеротромбоза двумя способами: в качестве антигенов или межклеточных сигналов, активирующих макрофаги.

S. pneumoniae может также активировать процесс атерогенеза посредством вызываемых ею системных эффектов. Например, хламидии могут стимулировать продукцию белков острой фазы воспаления, таких, как фибриноген, представляющий собой хорошо известный фактор риска заболеваний сердечно-сосудистой системы, С-реактивный белок – объективный предиктор поражений сердца и сосудов, и неоптерин, являющийся воспалительным маркером.

Хроническая хламидийная инфекция может приводить к развитию гиперкоагуляции, способствующей тромбообразованию путем активации продукции моноцитами таких прокоагулянтов, как тромбопластин, а также путем регулирующих влияний на синтез других воспалительных маркеров – поверхностных рецепторов моноцитов CD11b/CD11c, увеличением общего количества лейкоцитов и стимуляцией экспрессии молекул адгезии VCAM-1/ICAM-1 (*vascular cell adhesion molecule –1/intercellular adhesion molecule-1*).

Результаты исследований по применению антибиотиков, связывающие *S. pneumoniae* с заболеваниями сердца

По данным Enrique Gurfinkel (Институт Фавалоро, Буэнос-Айрес, Аргентина) и S. Gupta et al., как минимум 2 пилотных клинических исследования указывают на то, что короткие курсы лечения антихламидийными антибиотиками отчетливо снижают частоту развития ИБС, тогда как другие исследования опровергают эти данные.

В некоторых исследованиях по применению антибиотиков установлено, что макролиды обладают как противовоспалительной активностью, так и способностью тормозить рост атероматозных бляшек. Эта особенность препаратов данной группы затрудняет установление истинных механизмов участия хламидий в атерогенезе.

Из других антибиотиков, обладающих антихла-

мидийной активностью, препараты группы тетрациклина подавляют активность цитоплазматических металлопротеиназ макрофагов и таким образом могут тормозить рост атеросклеротических бляшек.

Чтобы установить, оправданно ли применение антибиотиков в целях возможной профилактики и лечения атеросклероза и, если оправданно, то каковы оптимальные дозы и продолжительность такого лечения, несомненно, требуется проведение широкомасштабных рандомизированных плацебоконтролируемых проспективных исследований.

В 1997 г. S. Gupta et al. провели пилотное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование на небольшой группе пациентов, в анамнезе у которых зарегистрирован инфаркт миокарда. Повышение титра антихламидийных антител сочеталось с повышенной частотой патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, регистрировавшихся в течение 18 мес наблюдения.

Однако у пациентов с высоким титром антихламидийных антител ($\text{IgG} \geq 1/64$), получавших азитромицин (по 500 мг один раз в сутки в течение 3 дней, 1 или 2 курса), частота развития сердечных приступов была почти такой же, как и в группе «серонегативных» пациентов: усредненное соотношение – 0,9 (0,2–4,6, p статистически незначимо). Для сравнения: у пациентов с повышенным титром антихламидийных антител, не рандомизированных или получавших плацебо, в последующем риск развития нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы был в 4 раза выше.

По данным E. Gurfinkel, в одном из пилотных исследований, в котором в качестве антибиотика использовался рокситромицин, было подтверждено, что препараты данной группы способны значительно снижать частоту поражений сердечно-сосудистой системы.

Данное исследование – «Рокситромицин в лечении ишемических синдромов» (ROXIS) – было рандомизированным и плацебоконтролируемым. В исследование включили 205 пациентов с нестабильной стенокардией или интрамуральным инфарктом миокарда. За 31-дневный период наблюдения в группе пациентов, получавших рокситромицин, общая частота таких нарушений, как инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, а также случаев смерти, связанных с заболеванием сердца, была значительно меньше по сравнению с таковой в контрольной группе и составила 2 против 9 ($p=0,03$, P (с поправками) = 0,06).

В другом подобном исследовании, как сообщает Christoph Meier (Бостонская совместная программа по контролю за применением антибиотиков,

Медицинский центр Бостонского университета, Бостон, Массачусетс), в группе, насчитывавшей 3315 пациентов с впервые возникшей стенокардией, частота потребления антибиотиков группы тетрациклина и хинолонов в течение 3 лет, предшествовавших заболеванию, оказалась значительно ниже, чем в группе людей того же пола и возраста, но не страдавших заболеваниями сердца.

Однако в исследовании Jeffrey Anderson (клиника Университета штата Юта, Солт-Лейк-Сити) применение азитромицина не предотвращало развития приступов стенокардии. Несмотря на это, оказалось, что при лечении инфекции, вызванной *S. pneumoniae*, антибиотики все же дают определенный эффект, проявляющийся через 6 мес от начала лечения и основанный на снижении уровней таких воспалительных маркеров, как С-реактивный белок, интерлейкин-1, интерлейкин-6 и ФНО- α .

В настоящее время проводится несколько исследований по применению антибиотиков у пациентов с атеросклерозом, о результатах которых пока не сообщается. К ним относятся «Еженедельный прием зитромакса у пациентов с атеросклерозом» (WIZARD), «Возможности азитромицина в снижении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний» (MARBLE), «Применение антибиотиков у жителей южного берега Темзы при инфаркте миокарда и стенокардии» (STAMINA), «Хорватское исследование по применению азитромицина при атеросклерозе» (CROATS), «Азитромицин и заболевания коронарных сосудов» (ACES).

В другие исследования по применению антибиотиков включены пациенты с атеросклерозом сосудов нижних конечностей и аневризмой брюшного отдела аорты.

Воспалительный ответ – ключ к пониманию роли *S. pneumoniae* в развитии атеросклероза

Многие исследователи в настоящее время рассматривают атеросклероз как воспалительное заболевание. Идея о том, что микроорганизмы могут вызывать воспалительные или иммунообусловленные «неинфекционные» заболевания, не является новой. Подтверждением этому служит широкий круг примеров – от роли *H. pylori* при язвенной болезни и вируса Эпштейна–Барра при назофарингеальной карциноме до менее изученного значения *Tropheryma whippelii* в развитии болезни Уиппла и роли микобактерий при болезни Крона и саркоидозе.

Таким же образом инфекция может являться связующим звеном между воспалительным процессом и развитием атеросклероза.

Более сложным представляется вопрос: можно

Постулаты Коха об инфекционных болезнях: *Chlamydia pneumoniae* при атеросклерозе в сравнении с *Helicobacter pylori* при язвенной болезни

Постулат Коха	<i>C. pneumoniae</i> и атеросклероз	<i>H. pylori</i> и язвенная болезнь
Микроорганизм всегда присутствует в пораженной ткани	Не всегда	Не всегда
Из пораженной ткани может быть выделен жизнеспособный возбудитель	Да (не всегда)	Да (не всегда)
Инокуляция микроорганизма в организм чувствительного животного приводит к развитию болезни	Да	Да
Микроорганизм может быть найден в поврежденной ткани зараженного животного	Да	Да

ли называть атеросклероз инфекционным заболеванием, которое вызывается *C. pneumoniae*? В данном случае проблема состоит в том, что *C. pneumoniae* не всегда обнаруживается в тканях, пораженных атеросклеротическим процессом. Неудачи, связанные с обнаружением данного микроорганизма в тканях, могут быть обусловлены недостаточной чувствительностью имеющихся методов определения, низкой концентрацией *C. pneumoniae* в поврежденной ткани или быстрым исчезновением возбудителя.

И тем не менее *C. pneumoniae* локализуется преимущественно в пораженных атеросклерозом тканях сосудов. Иногда (но не во всех случаях) из атеромы могут быть выделены жизнеспособные хламидии. Это тоже может быть связано с несовершенством методов выделения, недостаточным количеством возбудителя в тканях или его низкой метаболической активностью. Так как хламидии способны персистировать в клетках макроорганизма в покое, то эрадикационная антибактериальная терапия возбудителя при этих условиях может оказаться неэффективной.

В экспериментах на животных в отношении *C. pneumoniae* были успешно подтверждены 2 из 4 постулатов Коха. Однако следует отметить, что относительно *H. pylori* и ее роли в развитии язвенной болезни подтверждены также еще не все из этих постулатов (см. таблицу).

При проведении экспериментов на трансгенных животных оказалось, что хламидийная инфекция взаимодействует с другими факторами риска сер-

дечно-сосудистых заболеваний, такими, как гиперлипидемия и сахарный диабет.

C. pneumoniae связана и с такими хорошо известными факторами риска развития атеросклероза, как курение, артериальная гипертензия, возраст и мужской пол. Из этого следует, что пожилой возраст и высокая распространенность курения среди мужчин могут явиться предрасполагающими факторами развития рецидивирующей хламидийной инфекции дыхательных путей.

Установление точного характера взаимодействия *C. pneumoniae* с этими факторами риска требует дальнейших исследований.

У лиц пожилого возраста атеросклероз остается серьезной проблемой. Очевидно, что насущной задачей здравоохранения и профилактической медицины является необходимость доказательства или опровержения роли такого фактора риска, как хламидийная инфекция. В случае если развитие сердечно-сосудистых заболеваний окажется связанным с влиянием *C. pneumoniae* на процесс воспаления, то их профилактика облегчится.

Однако в настоящее время недостаточно доказательств подобной связи. Возможно, метаанализ результатов многочисленных широкомасштабных исследований по применению антибиотиков и новых программ вакцинации сможет дать более точные ответы на эти вопросы. А до тех пор, пока не исключена возможность неоправданного применения антибиотиков, подобные лекарственные препараты не должны использоваться для лечения атеросклероза.

Дополнительная литература

- Gupta S. Chronic infection in the aetiology of atherosclerosis – focus on *Chlamydia pneumoniae* [The John French Memorial Lecture]. *Atherosclerosis* 1999;143:1-6.
- Gupta S., Camm A.J. Chronic infection, Chlamydia and coronary heart disease. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, the Netherlands. 1999.
- Gupta S., Camm A.J. Is there an infective aetiology to atherosclerosis? *Drugs Aging* 1998;13:1-7.
- Gupta S., Kaski J.C. Chlamydia and coronary heart disease: an inflammatory idea? *Acute Coron Synd* 1999;2:42-8.
- Gurfinkel E., Bozovich G. *Chlamydia pneumoniae*: inflam-

- mation and instability of the atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis* 1998;140(Suppl.1):S31-5.
6. Lindholt J.S., Fasting H., Henneberg E.W., Ostergaard L. A review of *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis. *Eur J Vas Endovas Surg* 1999;17:283-9.
 7. Muhlestein J.B. Bacterial infections and atherosclerosis. *J Invest Med* 1998;46:396-402.
 8. Nieto F.J. Infections and atherosclerosis: new clues from old hypothesis? *Am J Epidemiol* 1998;148:937-48.
 9. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
 10. Schussheim A.E., Fuster V. Antibiotics for myocardial infarction? A possible role of infection in atherogenesis and acute coronary syndromes. *Drugs* 1999;57:283-91.
 11. Taylor-Robinson D., Thomas B.J. *Chlamydia pneumoniae* in arteries; the facts, their interpretation, and future studies. *J Clin Pathol* 1998;51:793-7.
 12. Wong Y.-K., Gallagher P.J., Ward M.E. *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis. *Heart* 1999;81:232-8.