

12. *Bogousslavsky J.* On behalf of the European stroke initiative. Stroke prevention by the practitioner // *Cerebrovasc. dis.* — 1999. — № 9. — P. 1–63.
13. *Clinical Manual on Mild Cognitive Impairment / J. Golomb, A. Kluger, P. Garrard, S. Ferris //* London: Science Press Ltd., 2001. — 367 p.
14. *Kaste M., Fogelholm R., Rissanen A.* Economic burden of stroke and evaluation of new therapies. // *Publ. Health.* — 1998. — № 112. — P. 103–112.
15. Treatment of mild cognitive impairment: Value of citicoline / *F. Abad-Santos, J. Novalbos-Reina, S. Gallego-Sandin, A.G. Garcia // Rev. Neurol.* — 2002. — Vol. 35. — № 7. — P. 675–682.

Поступила 06.06.2005

УДК 616.1 – 004.6 – 022

CHLAMYDOPHILIA PNEUMONIAE И MYCOPLASMA PNEUMONIAE: СВЯЗЬ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Е.Е. Линкевич

Гомельский государственный медицинский университет

Проведен анализ влияния хламидийной и микоплазменной инфекции на развитие атеросклероза. В исследование включены образцы сосудов от 89 человек (35,2±9,8 лет) и сывотки крови 98 доноров (35,1±7,9 лет). В результате полимеразной цепной реакции (ПЦР) атеросклеротически измененных образцов сосудов геном *S.pneumoniae* был выявлен в 45,2%, *M.pneumoniae* — в 67,9% случаев. Показатели определения ДНК *S.pneumoniae* и *M.pneumoniae* для умерших от проявлений атеросклероза (n=25) и от случайных причин (n=64) находились на одном уровне (P>0,05), антигенный материал изучаемых патогенов достоверно чаще выявляли в эндотелии у умерших от атеросклероза (P<0,05). В результате ежемесячного мониторинга специфического иммунного ответа были установлены высокие показатели активации (4 и более раз за год) хламидийной и микоплазменной инфекции у доноров — 55,1% и 79,59% соответственно. Полученные результаты согласуются с инфекционно-воспалительной концепцией атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, хламидийная инфекция, микоплазма.

CHLAMYDOPHILIA PNEUMONIAE И MYCOPLASMA PNEUMONIAE: ASSOCIATION WITH ATHEROSCLEROSIS

E.Ye. Linkevitch

Gomel State Medical University

There was performed the analysis of chlamydial and mycoplasmic infections on atherosclerosis development. Vessels samples of 89 corpses (35,2±9,8 years old) and blood serum of 98 donors (35,1±7,9 years old) were included into the investigation. As the result of PCR analysis of atherosclerotically changed vessels samples *S.pneumoniae* genom was revealed in 45,2%, *M.pneumoniae* — 67,9% of cases. Revelation indices of DNA *S.pneumoniae* and *M.pneumoniae* for died of atherosclerosis manifestations (n = 25) and from accidental causes (n = 64) were approximately at the same level (P > 005). Antigen material of the studied pathogens was reliably more often revealed in the endothelium of people died of atherosclerosis (P < 0,05). As the result of every month monitoring of the specific immune response there were determined high indices (4 and more times a year) of chlamydial and mycoplasmic infections activation in donors — 55,1% and 79,6%, respectively. The received data correspond with infectious inflammatory conception of atherosclerosis.

Key words: atherosclerosis, inflammation, chlamydial and mycoplasmic infections

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротического генеза являются основной причиной смерти трудоспособного

населения. Для выработки стратегии индивидуального лечения и профилактики различных клинических проявлений атеросклероза (АС) как болезни необходимо

иметь универсальное представление о механизмах его возникновения и развития.

Важным направлением научных исследований последних десятилетий явилось изучение роли иммунного воспаления в развитии и прогрессировании АС [4, 11, 14]. В рамках иммунно-воспалительной концепции атерогенеза интенсивно изучается роль микроорганизмов, тропных к клеткам сосудистой стенки и способных устанавливать персистентную инфекцию. К настоящему времени накоплены фактические данные о таких возможных механизмах патогенного действия возбудителей как специфическое повреждение клеток сосудистой стенки, запуск аутоиммунных процессов, извращение клеточного метаболизма липидов и белков, индукция патологической пролиферации и трансформации клеток, потенцирование гемокоагуляционных нарушений и свободнорадикальных процессов [1, 6, 8, 9]. Наиболее широко обсуждаются атерогенные потенции облигатного внутриклеточного паразита *Chlamydia pneumoniae* (СР) [2, 5, 12].

Цель исследования — изучить закономерности распределения локальных маркеров СР и *Mycoplasma pneumoniae* (МР) в эндотелии брюшного сегмента аорты с учетом ее морфологической характеристики, изучить динамику циркуляции специфических сывороточных маркеров СР- и МР-инфекции в популяции населения Гомельской области.

Материал и методы исследования

Брюшной сегмент аорты получен от 89 человек (35,15±9,84 лет), вскрытых в течение 24 часов после констатации смерти в судебно-медицинском порядке. В качестве критериев атеросклеротических из-

менений использовались рекомендации Комитета экспертов ВОЗ.

Геном СР (фрагмент гена 448 п.н.) и МР (фрагмент гена 316 п.н.) выявляли в соскобе эндотелия коммерческими тест-системами фирмы «Biosom» (РФ). Цепную реакцию с Taq-полимеразой проводили на амплификаторе «Perkin Elmer 2400» (Франция). Антигенные маркеры СР и МР определяли тест-системами фирмы Lab-Diagnostika (РФ). Специфические IgM, IgA и IgG к СР и МР в сыворотке крови доноров определяли ИФА тест-системами EQUIPAR-SRL-Diagnostici (Италия).

Результаты исследований обработаны с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде средних и относительных величин, стандартной ошибки показателя. Используются критерии t Student, непараметрические критерии z и χ^2 , точный критерий Фишера. Достоверным считали уровень значимости $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При морфометрическом исследовании 89 образцов брюшного сегмента аорты в 84 (94%) были обнаружены проявления атеросклеротического процесса на разных стадиях его развития — от липидных пятен и полосок до фиброзных бляшек, осложненных поражений и кальциноза.

В результате ПЦР исследования сосудов с морфологическими признаками АС был установлен высокий уровень их общей инфицированности. Геномный материал СР и/или МР был выявлен в 71 (84,5%) из 84 изучаемых образцов аорты. При этом одновременное присутствие двух возбудителей отмечено в 28,6% случаев. Показатели обнаружения ДНК СР и МР представлены в таблице 1.

Таблица 1

Выявление ДНК СР и МР в атеросклеротически измененных образцах аорты

| Возраст, годы | N сосудов | Частота выявления ДНК | | | |
|---------------|-----------|------------------------|-----------|------------------------|-----------|
| | | <i>Chl. pneumoniae</i> | | <i>Myc. pneumoniae</i> | |
| | | абс. | P±Sp | абс. | P±Sp |
| 20–29 | 23 | 13 | 56,5±10,3 | 13 | 56,5±10,3 |
| 30–39 | 26 | 9 | 34,6±9,3 | 18 | 69,2±9,1 |
| 40–49 | 35 | 16 | 45,7±8,4 | 26 | 74,3±7,4 |
| Всего | 84 | 38 | 45,2±5,4± | 57 | 67,9±5,1 |

ДНК СР была выявлена в 45,2% случаев, МР — в 67,9% случаев, что согласуется с данными других авторов, использовавших для детекции указанных микроорганизмов ПЦР [3, 7, 10, 13]. Прослеживается тенденция к увели-

чению показателя инфицированности МР с возрастом, однако достоверных различий между показателями инфицированности СР и МР образцов аорты для сравниваемых возрастных групп установлено не было ($P > 0,05$).

В результате исследования 5 образцов аорты без признаков АС было установлено, что все они инфицированы каким-либо из изучаемых возбудителей. В одном случае имела место ассоциированная СР / МР-инфекция — у мужчины 23 лет. У двух мужчин 20 и 23 лет зарегистрирована микоплазменная, у двух женщин 25 и 34 лет — хламидийная инфекция. Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что колонизация сосудистой стенки тропными к ней возбудителями, способными устанавливать персистентную инфекцию, может происходить еще задолго до формирования морфологических проявлений АС.

В ходе сравнительного анализа данных на установление зависимости между обнаружением ДНК изучаемых патогенов и возрастом, общей площадью атеросклеротического поражения были получены следующие результаты. Не установлена зависимость между фактом инфицированности сосудов и возрастом умерших (для СР: $t = -0,807$, $P=0,422$; для МР: $t = 1,535$, $P=0,129$). Не выявлена зависимость между показателем общей площади повреждения аорты и фактом ее инфицированности (для СР $z = 0,623$, $P=0,533$; для МР $z = 1,011$, $P=0,312$). Полученные результаты могут быть обусловлены сложными молекулярно-генетическими механизмами циркуляции возбудителей в организме хозяина, зависеть от концентрации возбудителя в ткани, его метаболической активности и установленных взаимоотношений с иммунной системой.

Установлена значимость ассоциативного взаимодействия СР и МР в атерогенезе. Так, в образцах аорты с признаками ранней стадии АС, характеризующейся наличием липоидоза, показатели выявления ДНК 1

возбудителя (СР или МР) и микст инфекции находились приблизительно на одном уровне: 51,1% и 54,2%. В сосудах с морфологическими признаками поздних стадий атерогенеза, характеризующихся наличием возвышающихся поражений (ВП), процент выявления ассоциированной инфекции был достоверно выше соответствующего показателя для 1 возбудителя: 75% против 48,9% ($\chi^2 = 4,823$, $P = 0,028$).

Для того, чтобы выяснить, изменяется ли уровень экспрессии генома изучаемых патогенов в эндотелии с развитием патологического процесса, сравнили показатели частоты обнаружения геномного и антигенного материала СР и МР в эндотелии аорты с учетом причины смерти. Секционный материал был разделен на две группы (табл. 2). Согласно приведенным в таблице данным показатели выявления ДНК как СР, так и МР в сосудах сравниваемых групп находятся приблизительно на одном уровне (для СР: $\chi^2 = 0,359$, $P = 0,549$; для МР: $\chi^2 = 0,686$, $P = 0,409$). В то же время антигенный материал изучаемых патогенов достоверно чаще был выявлен в эндотелии сосудов у группы лиц, умерших от различных проявлений АС (для СР: $\chi^2 = 4,916$, $P = 0,027$; для МР: $\chi^2 = 4,23$, $P = 0,042$). Можно заключить, что в эндотелии сосудов, которые были получены от умерших при манифестации АС, возбудители присутствовали в метаболически активном состоянии, в то время как в эндотелии сосудов, полученных при аутопсии умерших от случайных причин, — в латентной форме существования. Следовательно, патогенетическое значение имеет не просто факт присутствия патогена в сосудистой стенке, а его активная форма существования.

Таблица 2

Выявление ДНК СР и МР в АС-ки измененных сосудах в зависимости от причины смерти

| Возбудитель | Показатель | Частота выявления показателя в группах | | | | P |
|----------------------------|------------|--|-----------|------------------------------------|----------|-------|
| | | Умершие от проявлений АС (n=25) | | Умершие от случайных причин (n=64) | | |
| | | абс. | P±Sp | абс. | P±Sp | |
| Chlamydomphilia pneumoniae | ДНК | 13 | 52,0±9,9 | 28 | 43,8±6,2 | 0,549 |
| | Антиген | 14 | 56,0±9,9* | 18 | 28,1±5,6 | 0,027 |
| Mycoplasma pneumoniae | ДНК | 19 | 76,0±8,5 | 41 | 64,1±5,9 | 0,409 |
| | Антиген | 18 | 72,0±8,9* | 29 | 45,3±6,2 | 0,042 |

Примечание: * — различие показателей достоверно, уровень значимости $P < 0,05$.

В ходе одномоментного серологического исследования сывороток крови 243 человек (35,41±8,18 лет) был установлен высокий уровень инфицированности СР- и МР-инфекциями. Показатель обнаружения специфических антител к СР составил 97,5%, маркеры МР-инфекции были выявлены у всех включенных в исследование лиц.

Для изучения динамики циркуляции специфических маркеров СР и МР в течение календарного года было проведено серийное ежемесячное исследование сывороток крови

98 доноров (35,1±7,9 лет). Результаты ежемесячного мониторинга показали, что у 97,96% доноров в сыворотке присутствовали антихламидийные IgG и/или IgA. За весь период наблюдения маркеры активной СР-инфекции были выявлены, как минимум, однократно у 96,94±1,74% доноров (табл. 3). Реактивация МР-инфекции в течение годового периода зарегистрирована у всех взятых в исследование доноров (100%) на фоне постоянного присутствия противомикоплазменных IgG и/или IgA (табл. 4).

Таблица 3

Частота определения маркеров активной СР-инфекции у доноров за годовой период

| Возраст | N | Реактивировали СР | | Частота реактиваций в году (от количества обследованных) | | | | | |
|---------|----|-------------------|------------|--|------------|------|------------|-----------|------------|
| | | | | 1–3 | | 4–6 | | 7 и более | |
| | | абс. | P±Sp | абс. | P±Sp | абс. | P±Sp | абс. | P±Sp |
| 20–29 | 27 | 26 | 96,29±3,64 | 14 | 51,85±9,62 | 9 | 33,33±9,07 | 3 | 11,11±6,05 |
| 30–39 | 37 | 35 | 94,59±3,72 | 14 | 37,84±7,97 | 17 | 45,95±8,19 | 4 | 10,81±5,11 |
| 40–49 | 34 | 34 | 100,0 | 13 | 38,24±8,33 | 19 | 55,88±8,52 | 2 | 5,88±4,04 |
| Всего | 98 | 95 | 96,94±1,74 | 41 | 41,84±4,98 | 45 | 45,92±5,03 | 9 | 9,18±2,92 |

Таблица 4

Частота определения маркеров активной МР-инфекции у доноров за годовой период

| Возраст | N | Реактивировали МР | | Частота реактиваций в году (от количества обследованных) | | | | | |
|---------|----|-------------------|-------|--|------------|------|------------|-----------|------------|
| | | | | 1–3 | | 4–6 | | 7 и более | |
| | | абс. | P±Sp | абс. | P±Sp | абс. | P±Sp | абс. | P±Sp |
| 20–29 | 27 | 27 | 100,0 | 10 | 37,04±9,29 | 13 | 48,15±9,62 | 4 | 14,82±6,84 |
| 30–39 | 37 | 37 | 100,0 | 7 | 18,92±6,44 | 23 | 62,16±7,97 | 7 | 18,92±6,44 |
| 40–49 | 34 | 34 | 100,0 | 3 | 8,82±4,86 | 21 | 61,77±8,33 | 10 | 29,41±7,81 |
| Всего | 98 | 98 | 100,0 | 20 | 20,41±4,07 | 57 | 58,16±4,98 | 21 | 21,43±4,15 |

Установлены высокие показатели частоты активаций изучаемых инфекций за годовой период. Так, сывороточные маркеры активной СР-инфекции определялись с кратностью 4 и более раз более чем у половины обследованных доноров — в 55,1% случаев. МР-инфекция активировалась 4 и более раз в 79,59% случаев. При этом кратность обострений инфекционного процесса не зависела от средней величины показателя титра IgG. Колебание значений титров IgG носило сугубо индивидуальный характер. Показатели частоты выявления активной СР- и МР-инфекции были относительно равномерно распределены среди обследуемых различных возрастных

групп ($P > 0,05$). Не было выявлено статистически достоверных различий между показателями кратности реактивации для СР и МР с учетом половой принадлежности доноров (для СР: $\chi^2 = 0,927$, $P = 0,629$; для МР: $\chi^2 = 0,821$, $P = 0,663$).

Заключение

Таким образом, полученные результаты подтверждают гипотезу о латентной форме существования инфекционного агента в сосудистой стенке, которая может устанавливаться в раннем возрасте еще задолго до формирования морфологических проявлений АС. Активация же латентной инфекции, сопровождаемая включением метаболической активности

возбудителя, может провоцировать и поддерживать хроническое иммунное воспаление в сосудистой стенке. Следовательно, частоту активаций персистентных инфекций, по отношению к которым установлены атерогенные потенции и пермиссивность клеток сосудистой стенки, можно рассматривать в качестве фактора, определяющего развитие атеросклеротического процесса, и, соответственно, одного из дополнительных критериев прогнозирования течения АС. В то же время остается открытым вопрос о возможности его профилактики, так как эпидемиологический процесс в сосудистой стенке носит не контролируемый характер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вотяков В.И., Амвросьева Т.В. О роли вирусных агентов в индукции атерогенеза с позиций этиопатогенетических аспектов медленных инфекций и ассоциации атеросклероза с вирусами // Вестн. АМН СССР. — 1991. — № 5. — С. 59–64.
2. Нге Дж., Гунта С. Chlamydia pneumoniae и атеросклероз: совпадение или закономерная связь? // Клин. микробиол. и антимикр. химиотер. — 2001. — Т. 3. — № 2. — С. 104–110.
3. Роль микоплазменных инфекций в развитии острого инфаркта миокарда: факты и предположения / И.П. Арлеевский, О.А. Чернова, Л.А. Ганеева и др. // Российск. кардиол. журн. — 2000. — Т. 24. — № 4. — С. 28–30.
4. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза) // Клин. лаб. диагн. — 2000. — № 4. — С. 3–10.
5. Chlamydia pneumoniae как патогенетический фактор риска в развитии атеросклероза и его осложнений / В.А. Нагорнев, С.В. Мальцева, В.Г. Селиверстова и др. // Арх. пат. — 2004. — № 2. — С. 52–60.
6. Chlamydia pneumoniae and Chlamydial Heat Shock Protein 60 stimulate proliferation of human vascular smooth muscle cells via Toll-like receptor4 and p44/p42 mitogen-activated protein kinase activation / S.Sasu, D.La Verda, N.Qureshi et al. // Circ. Res. — 2001. — № 89. — P. 244–250.
7. Endovascular presence of Chlamydia pneumoniae DNA is a generalized phenomenon in atherosclerotic vascular disease / M. Maass C. Bartels, S. Kruger et al. // Atherosclerosis. — 1998. — Vol. 140. — № 1. — P. 25–30.
8. Libby P., Simon D.I. Inflammation and thrombosis the clot thickens // Circulation. — 2001. — Vol. 103. — № 13. — P. 1718–1720.
9. Pesonen E., Paakkari I., Rapola J. Infection-associated intimal thickening in the coronary arteries of children // Atherosclerosis. — 1999. — Vol. 142. — P. 425–429.
10. Relation between direct detection of Chlamydia pneumoniae DNA in human coronary arteries at postmortem examination and histological severity (Stary grading) of associated atherosclerotic plaque / M.Tomas, Y.Wong, D.Thomas et al. // Circulation. — 1999. — Vol. 99. — P. 2733–2736.
11. Relation of inflammation to vascular function in patients with coronary heart disease / J. Sinisalo, J. Paronen, K.J. Matilla et al. // Atherosclerosis. — 2000. — Vol. 149. — № 2. — P. 403–411.
12. Saikku P. Chlamydia pneumoniae in atherosclerosis // J. Intern. Med. — 2000. — Vol. 247. — P. 391–396.
13. Specificity of detection of Chlamydia pneumoniae in cardiovascular atheroma: Evaluation of the innocent bystander hypothesis / L.A. Jackson, L.A. Campbell, R.A. Schmidt et al. // Am. J. Pathol. — 1997. — Vol. 150. — P. 1785–1790.
14. Zhdanov B.C., Чумаченко П.В., Дробкова И.П. Воспалительно-иммунологическая реакция в интима аорты и легочной артерии и развитие атеросклероза // Кардиология. — 2003. — Т. 44. — № 2. — С. 40–44.

Поступила 30.08.2005

УДК 616.1 – 092+616.132.2 – 002 – 07

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРОНАРОАНГИОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ ГОМЕЛЬСКОГО ОБЛАСТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО КАРДИОДИСПАНСЕРА С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

С.Ю. Гороховский

Гомельский областной клинический кардиологический диспансер

Представлен анализ результатов коронарографии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, определена частота встречаемости различных видов поражения коронарных артерий. У ряда пациентов выявлено несоответствие данных неинвазивных исследований и коронароангиографии, что свидетельствует о необходимости использования дополнительных методов исследования.

Ключевые слова: коронароангиография, стенокардия напряжения, инфаркт миокарда, коронарные артерии.