

თერაპიის ეროვნული ცენტრი

გიორგი ნიკოლაიშვილი

გულის იშემიური დაავადების კლინიკურ-ბიოლოგიური
და მკურნალობის გობიერთი ასპექტი თანმხლები
ინფექციის დროს

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის
მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

14.00.06 – კარდიოლოგია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:

კაკაურიძე ნონა

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი

თბილისი
2006

ს ა რ ჩ ე ვ ი

შესავალი	3
თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა	
1.1. გიდ და ინფექციის ეპიდემიოლოგია.....	8
1.2. ინფექციისა და ათეროსკლეროზის ურთიერთკავშირი.....	12
1.3. ცხიმოვანი ცვლა ინფექციის დროს.....	19
1.4. C-რეაქტიული ცილა.....	24
1.5. ფიბრინოგენი	28
1.6. ერთროციტების დალექვის სიჩქარე	33
1.7. ლეიკოციტური რგოლი, ინფექციის ზემოქმედება იმუნიტეტზე.....	39
1.8. ინფექციის მკურნალობის გავლენა გიდ მიმდინარეობაზე.....	42
თავი II. გამოკვლევის მასალა და მეთოდები	46
2.1. კლინიკური მასალის დახასიათება	46
2.2. კლინიკური კვლევის მეთოდების დახასიათება.....	50
2.3. ბიოქიმიური კვლევის მეთოდები.....	50
2.3. კვლევის იმუნოფერმენტული მეთოდების დახასიათება.....	51
2.5. სტატისტიკური ანალიზი.....	52
თავი III. მიღებული შედეგები.....	53
თავი IV მიღებული შედეგების განხილვა	68
დასკვნები	85
ლიტერატურის საძიებელი	87

1. შესავალი

ეპიდემიური მონაცემების მიხედვით აშშ-ში და დასავლეთის განვითარებულ ქვეყნებში მოზრდილი მოსახლეობის სიკვდილობის 50%-ს ათეროსკლეროზი და მისი გართულებები იწვევს (McMillan G. 1995; Ross R. 1993). ზოგიერთი მეცნიერის ვარაუდით 2020 წლისთვის მთელს მსოფლიოში ათეროსკლეროზი სიკვდილობისა და ინვალიდობის ერთ-ერთი წამყვანი მიზეზი იქნება (Breslow J.L. 1997)

ათეროსკლეროზის ფონზე აღმოცენებული გულსისხლძარღვთა დაავადებები მედიცინის ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი პრობლემაა. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის 2005 წლის მონაცემებით გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებებისაგან ყოველწლიურად იღუპება 17 მილიონი ადამიანი. სამწუხაროდ აღინიშნება ამ ციფრის ზრდის ტენდენცია. იგი წარმოადგენს შრომის უნარის დაკარგვისა და ინვალიდობის ერთ-ერთ მთავარ მიზეზს.

ეს პრობლემა აქტუალურია საქართველოსთვისაც, რადგან ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის ევროპული განყოფილების მონაცემებით (2001) საქართველოში გიდ გამოწვეული სიკვდილიანობა შეადგენს 303 (100000 მოსახლეზე), რაც

საშუალო ევროპულ დონესთან შედარებით (223 - 100000 მოსახლეზე) საკმაოდ მაღალია.

უკანასკნელ წლებში აღინიშნება კარდიოვასკულურ დაავადებათა პროგრესირებადი “გაახალგაზრდავება” და მათი რიცხვის განუწყვეტელი ზრდა: სისხლძარღვთა ათეროსკლეროზული ცვლილებები და გულის იშემიური დაავადება (გიდ) უფრო ხშირად ახალგაზრდებში (35-40 წლამდე) გვხვდება, რაც ყველაზე უფრო შრომისუნარიან ასაკში ნაადრევი ინვალიდობის და უეცარი სიკვდილის მიზეზია.

ათეროსკლეროზის პათოგენეზისა და მისი მკურნალობის საკითხის გარკვევას მრავალი ნაშრომი მიეძღვნა, მიუხედავად ამისა ბევრი საკითხი კვლავაც ღიად რჩება. (ნ. ყიფშიძე, ნ. კაკაურიძე, ი. ჭუმბურიძე 1967, ი. მეგრელაძე 1994; ნ. ემუხვარი 1994; ნ. ტატიშვილი, გ. ცინცაძე 1975; D. Blattie et al., 1998; T. Oliver et al., 1998; F. Dressler et al., 1998; A. Oshima et al., 1998; L. Sloop, 1998; A. Silon et al., 1998; A. Hautman et al., 1999; H. kastrama et al., 1999; L. Bonin et al., 1999; C.M. Tribouilloy et al., 2000; W. C. Tsai et al., 2000; K. Oishi et al., 2000; J.M. Floody).

ცნობილია, რომ ათეროსკლეროზი მულტიფაქტორული დაავადებაა, რომლის პათოგენეზში კლასიკური რისკ-ფაქტორების გარდა (სქესი, ასაკი, თამბაქო, დისლიპიდემია, დიაბეტი)

ჩართულია ქრონიკული ინფექციაც, როგორც ერთ-ერთი რისკ-ფაქტორი. მრავალმა ეპიდემიურმა კვლევამ დაადასტურა კავშირი ათეროსკლეროზს, ქრონიკულ ინფექციასა და ანთებით მდგომარეობებს შორის. ამ ინფექციებს შორის მნიშვნელოვანია *Chlamydia pneumoniae (Cp)*, *Helicobacter pylori (Hp)*, *Herpes simplex*, ციტომეგალოვირუსი და აშ.

მრავალი კვლევით დამტკიცებულია, რომ ინფექცია ასოცირებულია ანთებითი მარკერების მომატებასთან, მათ შორის C-რეაქტიულ ცილასთან (CRP), პროკოაგულანტებთან (ფიბრინოგენი (ფბ), პლაზმინოგენის აქტივატორის ინჰიბიტორი-1, პროსტაციკლინი, ფაქტორი VII), ციტოკინებთან (ინტერლეიკინ (ილ) -6, ილ-8, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორ- α) (Fryer et al., 1997; Dechend et al., 1999), ქემოკინებთან (მონოციტების ქემოტაქტიკური პროტეინი-1), ბირთვულ ფაქტორ კაპა-B და უჯრედული ადჰეზიის მოლეკულებთან (უჯრედული და ვასკულური ადჰეზიის მოლეკულები-1 (VCAM-1 ICAM-1) (Miller et al., 2000; Netea et al., 2000), ეს ფაქტორები ხელს უწყობენ ფოლაქის დესტაბილიზაციასა, რუპტურას და გიდ გამწვავებას. აგრეთვე, ინფექცია იწვევს ენდოთელიუმის დისფუნქციას, რომელიც წამყვანი ფაქტორია ათეროსკლეროზის პათოგენეზში. გარდა ანთებითი მედიატორების მომატებისა პლაზმაში და ადჰეზიური

მოლეკულების გაზრდისა ანთების ლოკუსში, ინფექცია იწვევს დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის (დსლქ) ოქსიდაციას. როგორც ცნობილია ნატიური დსლქ-ით მაკროფაგების ინკუბაცია არ იწვევს ქაფიანი უჯრედების წარმოქმნას, რაც ასე დამახასიათებელია ათეროსკლეროზული ფოლაქისათვის. მაშინ როცა დსლქ-ის ოქსიდაციის დროს მაკროფაგის მიერ ხდება ქოლესტეროლის (ქს) აკუმულაცია და შედეგად ქაფიანი უჯრედების წარმოქმნა (Kalayoglu at all 2000).

ზემოთხსენებული მიზეზებიდან გამომდინარე, გიდ პრევენციისა და მკურნალობისთვის მნიშვნელოვანია ანტიმიკრობული მკურნალობა. ცნობილია, რომ ქლამიდიის საწინააღმდეგო ანტიბიოტიკების მიღება ამცირებს არასასურველი კარდიოვასკულური შემთხვევების რისკს გიდ-ის მქონე პაციენტებში (Gupta S. at all 1997; Gurfinkel at all 1997).

ამასთან ანტიბიოტიკოთერაპიასთან ერთად სტატინებით მკურნალობა ამცირებს ანთებითი მედიატორების კონცენტრაციას, რაც გულ-სისხლძარღვთა არასასურველი გართულებების შემცირებას იწვევს. სხვადასხვა კვლევათა შედეგები ურთიერთგამომრიცხავია, სწორედ ამიტომ საჭიროდ მივიჩნიეთ შეგვესწავლა სტატინებისა და ანტიმიკრობული პრეპარატებით ერთდროული მკურნალობის ეფექტი დინამიკაში.

ნაშრომის მიზანია:

1. *Helicobacter Pylori* და *Chlamydia Pneumoniae* ინფექციის არსებობისას ლიპიდური სპექტრისა და ანთების მწვავე ფაზის ცილების შესწავლა გიდ პაციენტებში და მათ შორის ურთიერთკავშირის დადგენა.
2. აღნიშნულ კონტინგენტში ერადიკაციული თერაპიისა და სტატინების ეფექტების დადგენა.

აღნიშნული მიზნის მისაღწევად დაისახა შემდეგი ამოცანები:

- ინფექციის იდენტიფიკაცია გიდ-ის მქონე პაციენტებში.
- მოცემულ კონტინგენტში კლინიკურ-ლაბორატორიული გამოკვლევების ჩატარება;
- ლიპიდური ცვლისა და ანთების მარკერების (CRP, ფბ, ედს) განსაზღვრა.
- სტატინებისა და ერადიკაციული საშუალებების გავლენის დადგენა, ლიპიდური ცვლისა და ანთების პარამეტრების შესწავლა მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ.
- მიღებული შედეგების დიაგნოსტიკური და პროგნოზული ინფორმატიულობის შეფასება;

I. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1 გიდ და ინფექციის ეპიდემიოლოგია

გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მრავალრიცხოვან დაავადებათა შორის სისხლძარღვთა ათეროსკლეროზსა და გულის იშემიურ დაავადებას ერთ-ერთი წამყვანი ადგილი უჭირავს და ჯანმრთელობის დაცვის მსოფლიო [171] და რეგიონალური ორგანიზაციების მონაცემებით [123] ავადობისა და სიკვდილობის უმთავრეს მიზეზს წარმოადგენს როგორც ეკონომიკურად განვითარებულ ასევე განვითარებად ქვეყნებში.

ამერიკის გულის ასოციაციის 2005 წლის მონაცემების მიხედვით ამერიკაში მთელი მოსახლეობის 6.9% (13 000 000) დაავადებულია გულის კორონარული დაავადებით, 3.5% (7 100 000) მიოკარდიუმის ინფარქტით, კარდიოვასკულური დაავადებით 2002 წელს გარდაიცვალა 494 282, მიოკარდიუმის ინფარქტით 179 514 ადამიანი. ხოლო ამ დაავადებით გამოწვეულმა მატერიალურმა ზარალმა შეადგინა 142.1 მილიარდი დოლარი [56].

ამასთან საყურადღებოა, რომ XX საუკუნის 80-იანი წლებიდან აღინიშნება გულ-სისხლძარღვთა დაავადებით სიკვდილობის მატება ქალებში, ხოლო მამაკაცებში შემცირება. ასე მაგალითად, 1998 წელს გერმანიაში გულ-სისხლძარღვთა დაავადებით სიკვდილობამ ქალებში 94700 (225,3-100000

მოსახლეზე), ხოლო მამაკაცებში 84015 (210,1-100 000 მოსახლეზე) შეადგინა [39]

ათეროსკლეროზის გამომწვევ რისკ-ფაქტორებთან ერთად, როგორცაა დისლიპიდემია, არტერიული ჰიპერტენზია, თამბაქოს მოხმარება, ჭარბი წონა, შაქრიანი დიაბეტი, გენეტიკური წინასწარგანწყობა, სქესი, ასაკი და ა.შ. უკანასკნელი ეპიდემიოლოგიური კვლევების მიხედვით მნიშვნელოვანია ინფექციური აგენტების როლი, რომელთა შორის **Hp** [108, 129, 12, 169, 130, 121, 103, 118, 157, 2] და **Cp** [26, 72, 93, 28, 143, 144, 145, 94, 159, 144]. ერთ-ერთი უპირატესი ადგილი უკავია.

Hp მიკროაეროფილური S-ისებრი ან სპირალური ფორმის გრამუარყოფითი ბაქტერიაა. ეს მიკრობი მიჩნეულია ქრონიკული გასტრიტის, წყლულოვანი დაავადების და კუჭის კიბოს ძირითად ეთიო-პათოგენეზურ ფაქტორად [179].

მრავალრიცხოვანი ეპიდემიური კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ **Hp** ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ინფექციაა დედამიწაზე. Valle და თანაავტორების მონაცემებით **Hp** ით ინფიცირებულია 1,5-2 მლრდ ადამიანი [161], Feldman-ის მონაცემებით კი მსოფლიოს მოსახლეობის 50% ინფიცირებულია ამ მიკროორგანიზმით [41]. ადამიანთა უმეტესობა ინფიცირდება ახალგაზრდა (დაახლოებით 20 წლის) ასაკში, მაშინ როდესაც

ზრდასრული მოსახლეობის დაინფიცირების სიხშირე წელიწადში 0,5%-ს შეადგენს [155]. შეიმჩნევა უარყოფითი კავშირი *Hp* ინფექციის გავრცელებასა და მოსახლეობის სოციალურ-ეკონომიურ მდგომარეობას შორის [178].

ზოგიერთ განვითარებად ქვეყანაში ბავშვთა უმეტესობა *Hp* -ით ინფიცირებულია უკვე 10 წლის ასაკისთვის, ხოლო სიცოცხლის შუა წლებში ამ გამომწვევის ნახვა პრაქტიკულად თითქმის ყველა ადამიანის ორგანიზმშია შესაძლებელი. ეკონომიკურად განვითარებულ ქვეყნებში ამ დაავადების გავრცელების დონე გაცილებით დაბალია. აშშ-ში, ევროპასა და ოკეანეთის ქვეყნებში მოსახლეობის დაახლოებით მესამედია ინფიცირებული, მათგან უმეტესობა უფროს ასაკობრივ ჯგუფს მიეკუთვნება. [127, 86]. აღმოსავლეთ ევროპის ქვეყნებში *Hp* მოსახლეობის 40-70%-ს აქვს [181]. ხოლო რუსეთში 50-80%-ს [60]. ზოგიერთი ეპიდემიური კვლევის მონაცემი ადასტურებს, რომ ეს ინფექცია მამაკაცებში უფროა გავრცელებული ვიდრე ქალებში (საშუალოდ 5-20%-ით) [131].

Cp ობლიგატური უჯრედშიდა გრამუარყოფითი მიკროორგანიზმია, რომელიც პირველად გამოყვეს ტაივანში 1965 წელს [48]. იგი ძირითადად ზემო და ქვემო სასუნთქი გზების დაავადებების გამომწვევია, რაც უპირატესად უსიმპტომოდ ან

მსუბუქ ფორმებში მიმდინარეობს, თუმცა ხშირად ქრონიზაციასაც განიცდის. **Cp** გადაეცემა ჰაერ-წვეთოვანი გზით [36].

მოსახლეობის უმეტესობა **Cp** –ით ინფიცირდება 20 წლის ასაკამდე და ამ გამომწვევს ახასიათებს ხშირი რეინფექცია.

კვლევების მიხედვით აშშ-სა და ევროპის ქვეყნებში **Cp** –ით გამოწვეული ინფექციები 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში ჩვეულებრივ არ აღინიშნება, 5-15 წლის ასაკში კი დაინფიცირება საკმაოდ ინტენსიურად მიმდინარეობს (5-10%-ში ყოველწლიურად), შემდეგ ასაკობრივ ჯგუფებში კი დაინფიცირების სიხშირე 1-2%-ია. პირველი ინფექციის შემდგომ ანტისხეულები ცირკულირებს 3-5 წლის განმავლობაში. 20 წლის ასაკისათვის სისხლში ამ გამომწვევის საწინააღმდეგო ანტისხეულები მოსახლეობის 50%-ს აღენიშნება, ხოლო ხანში შესულებში კი 70-80%-ს. ზოგიერთი ავტორი ასეთ ტენდენციას ხშირი რეინფექციით ხსნის. მსოფლიო მასშტაბით მრავალი კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ანტისხეულების ტიტრი მამაკაცებში 20 წლის ზემოთ საკმაოდ მაღალია, რასაც ამ კონტიგენტში ათეროსკლეროზის განვითარების მაღალ სიხშირეს უკავშირებენ [68]. ამასთან, ამ გამომწვევის არსებობა აღინიშნება უფრო მწვევლებში ვიდრე იმ პირებში, რომელიც თამბაქოს არ მოიხმარს. [97]

1.2 ინფექციისა და ათეროსკლეროზის ურთიერთკავშირი

ჯერ კიდევ 1859 წელს ვირხოვის შრომებში გამოიკვეთა ათეროსკლეროზსა და ინფექციას შორის ურთიერთკავშირი და ანთების როლი ათეროსკლეროზის მიმდინარეობაში [165]

მას შემდეგ 100 წლის განმავლობაში მეცნიერები ცდილობდნენ ათეროსკლეროზთან მრავალი ინფექციური აგენტი დაეკავშირებინათ, როგორცაა *Salmonella Typhi*, სტრეპტოკოკი, ციტომეგალოვირუსი, მიკოპლაზმა, *Cp*, *Hp* და ა.შ. [122]

Cp-ს პათოგენეზურ როლზე ათეროსკლეროზის პროცესში პირველი მონაცემები გამოჩნდა 1988 წელს საიკუს და თანაავტორების შრომებში, რომელთა მიხედვით მიოკარდიუმის ინფარქტგადატანილი პაციენტების 68% და გიდ მქონე პაციენტების სისხლში 50% *Cp* -ის საწინააღმდეგო IgG და IgA მაღალი ტიტრი აღენიშნებათ, საკონტროლო ჯგუფში კი ეს მაჩვენებელი მხოლოდ 17%-ს აღწევს. [143]

მსგავში შედეგები მიიღეს 5 წლიანი პროსპექტული კვლევის Helsinki Heart Study-ს შედეგად (1992) [14]. ამ კვლევის მიხედვით საკვლევი პაციენტების სისხლის შრატში ყოველ 3 თვეში ხდებოდა ანტიქლამიდიური ანტისხეულების და ცირკულირებადი იმუნური კომპლექსების განსაზღვრა. დადგინდა, რომ CP ინფექციის სეროლოგიური მტკიცებულებანი გაცილებით უფრო

ხშირად აღენიშნებათ გიდ მქონე პაციენტებს, ვიდრე პირებს, ამ პათოლოგიის გარეშე. გიდ პაციენტების 70%-ს CP-ინფექციის სეროლოგიური მტკიცებულება აღმოაჩნდა (1993) [144].

გარდა ამისა, ამ კვლევაში დადგინდა, რომ ანტისხეულებისა და მოცირკულირე იმუნური კომპლექსების რაოდენობის მომატება მიოკარდიუმის ინფარქტის განვითარების დამოუკიდებელ რისკ-ფაქტორსაც წარმოადგენს.

E.Linnamaki და თანაავტორთა (1993) შედეგების მიხედვით CP-სპეციფიური იმუნური კომპლექსები გიდ ჯგუფის პაციენტების 41%-ში გამოვლინდა, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში 15% -ში. ამასთან ისინი მივიდნენ იმ დასკვნამდე, რომ გიდ მქონე პაციენტების უმრავლესობას აქვს პერსისტული ქლამიდიური ინფექცია. [94]

ასეთივე შედეგებია D.Thom და თანაავტორთა კვლევებში (1992), სადაც გიდ პაციენტებში ანტიქლამიდიური ანტისხეულების არსებობა 2,8-ჯერ ზრდის გულ-სისხლძარღვთა გართულებების რისკს, ამასთან აღსანიშნავია, რომ თამბაქოს მოხმარება გართულებების სიხშირის 5,4-ჯერ მომატებას იწვევს, თუმცა ავტორთა აზრით პირდაპირი კავშირი ანტისხეულების მომატებასა და გიდ გართულებებს შორის არ არსებობს [159].

Mulhelshtein და თანაავტორებმა (1996) დაადგინეს, რომ კორონარული ათეროსკლეროზული ფოლაქების 79% შეიცავს CP-ს, მაშინ როცა საკონტროლო ჯგუფის პაციენტთა ფოლაქების მხოლოდ 4%-ში დაფიქსირდა CP-ის არსებობა [114].

B.Chui და თანაავტორებმა (1997) გამოიკვლიეს კაროტიდული ენდარტერექტომიის შედეგად მიღებული 76 პრეპარატი, აქედან 71%-ში აღმოჩნდა CP-ს, 35,5%-ში ციტომეგალოვირუსის, ხოლო 10,5%-ში მარტივი ჰერპესის ვირუსის კვალი, მაშინ, როცა 20 საკონტროლო პრეპარატში არცერთი ზემოთხამოთვლილი მიკროორგანიზმი არ აღმოჩენილა [27].

E.Blasi-ის (1996) მონაცემებით აორტის ანევრიზმის 51 ათეროსკლეროზული ფოლაქის ტესტირებისას 26 მათგანში დაფიქსირდა CP-ის არსებობის კვალი, ხოლო არცერთში Hp-ის არსებობა არ დადასტურდა, მაშინ როდესაც წინასწარი მონაცემებით ამ 51 პაციენტიდან CP-ს მიმართ სეროპოზიტიური იყო 41, ხოლო Hp-ს მიმართ 47 პაციენტი. ამ მონაცემებით ავტორები ადასტურებენ CP-ს მონაწილეობას ათეროსკლეროზის პროცესში, მაშინ როცა იგივე Hp-ს შესახებ არ დასტურდება [21].

ამერიკელი მეცნიერები მივიდნენ იმ დასკვნამდე, რომ CP-ს აქვს ტროპიზმი გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მიმართ. მათ 38

გვამიდან აღებული მასალის გამოკვლევის შედეგად, სადაც CP-ნახეს კორონარებში 34 %-ში, ფილტვებში 13%-ში, ღვიძლში 10%-ში, ელენთაში 5%-ში [69]

1992 წელს Shor და თანაავტორებმა ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპის საშუალებით პირველად აღმოაჩინეს CP ათეროსკლეროზულ ფოლაქებში არსებულ მაკროფაგებში, [152] ხოლო Kuo და თანაავტორებმა PCR და ჰისტოლოგიური მეთოდების გამოყენებით CP 15-34 წლამდე პაციენტების აუტოფსიურ ათეროსკლეროზულ ფოლაქებში [85].

Kol და თანაავტორებმა 1998 წელს პაციენტის ათეროსკლეროზული ფოლაქიდან გამოყვეს ქლამიდიური სიტბური შოკის პროტეინი (HSP) 60 [81].

Hu და თანაავტორებმა (1999) ექსპერიმენტების შედეგად APO-E-/- ვირთაგვებზე, აღმოაჩინეს, რომ ჰიპერლიპიდემიის შედეგად ვითარდება ათეროსკლეროზული ფოლაქები. ამასთან, ამ ვირთაგვების CP-ით ინტრანაზალურად დაინფიცირებისას ათეროსკლეროზული ფოლაქები განიცდიდნენ ზომაში მატებას და სისხლძარღვთა სანათურის უფრო მეტად შევიწროებას [61].

მსგავსი შედეგებია Campbel და თანაავტორთა შრომებში, ოღონდ დსლქ-რეცეპტორის არ მქონე ვირთაგვებში. კვლევებით

ნანახი იქნა, რომ Chlamydia Trachomatis-ით ვირთაგვების დაინფიცირების შედეგად ათეროსკლეროზული პროცესი არ პროგრესირებს [23].

კვლევები ჩატარდა ახალზელანდიური თეთრ ბოცვრებზეც [44, 87, 115], რომელთაც არ აძლევდნენ ათეროგენულ საკვებს, თუმცა მათი *Cp*-ით ინფიცირების შედეგად აორტაში ანთებითი ცვლილებები და ადრეული ათეროსკლეროზული ფოლაქები განვითარდა. მაშინ როდესაც მსგავსი ბოცვრების მიკოპლაზმით დაინფიცირების შედეგად ზემოთ აღნიშნულ ცვლილებებს ადგილი არ ჰქონია [44].

In vitro კვლევებით დადგენილია, რომ *Cp* აქვს უნარი პერსისტირებდეს და მრავლდებოდეს ენდოთელურ [75] და გლუკუკუნთოვან უჯრედებში და ასევე მაკროფაგებში [46].

ვირთაგვებზე ჩატარებული ცდების შედეგად დადგინდა, რომ *Cp*- აინფიცირებს მაკროფაგებს in vivo, ამ გზით მოხვდება იგი როგორც ლიმფურ, ასევე სისხლის მიმოქცევაში, რაც განაპირობებს ინფექციის დისემინაციას [112].

XX საუკუნის 90-იანი წლების დასაწყისში Mendall და თანაავტორებმა გამოაქვეყნეს მონაცემები, რომ ჰელიკობაქტერიული ინფექცია ორჯერ უფრო ხშირად გვხვდება გიდ პაციენტებში, ვიდრე ჯანმრთელ პირებში [107], ამავე დროს

დადგენილია, რომ შაქრიანი დიაბეტის მქონე *Hp* ინფიცირებულ პაციენტებში გიდ და მისი გართულებების რისკი 4-ჯერ უფრო მაღალია, ვიდრე არაინფიცირებულებში [32].

ამასთან პაციენტებს *Hp* და *Cp* საწინააღმდეგო ანტისეპელების არსებობის პირობებში მიოკარდიუმის ინფარქტის (მ0) განვითარების 2-ჯერ მეტი რისკი აქვთ სერონეგატიურ პაციენტებთან შედარებით [112].

ცნობილია ისიც, რომ გიდ პაციენტებს *Hp* –ის ერადიკაციის შემდეგ აღენიშნებათ დაავადების კლინიკური მიმდინარეობის საგრძნობი გაუმჯობესება და ამასთან სარწმუნო შემცირება სითბური შოკის ცილა 65-ის საწინააღმდეგო ანტისეპელების ტიტრისა [20].

ამავე დროს ათეროსკლეროზით დაავადებულ პირებში *Hp*-ს დნმ იპოვეს კაროტიდული ენდარტერექტომიის შედეგად აღებულ მასალაში (ათეროსკლეროზულ ფოლაქებში), მაშინ როდესაც პრაქტიკულად ჯანმრთელებში *Hp*-ს დნმ არ აღმოჩენილა. [4] *Hp* ის დნმ ნაპოვნია აგრეთვე კორონარული ფოლაქებიდან აღებულ მასალაში [82]. Bruneck პროსპექტული კვლევით დამტკიცდა, რომ ათეროსკლეროზული ფოლაქის ზრდა ასოცირებულია ორგანიზმში ვირულენტური (Cag-A პოზიტიური) შტამის

არსებობასთან, მაშინ, როცა ეს კორელაცია არ შეინიშნება არავირულენტური შტამის (Cag-A ნეგატიური) არსებობისას. ამასთან აღწერილია Cag-A-ს საწინააღმდეგო ანტისხეულების ჯვარედინი რეაქტიულობა სისხლძარღვთა ანტიგენების მიმართ, რაც ზრდის მტკიცებულებას იმისას, რომ აუტოიმუნურ და ჯვარედინ რეაქტიულობას დიდი მნიშვნელობა აქვს *Hp* ის ინფექციასა და ათეროსკლეროზს შორის კავშირში [101].

რამოდენიმე პროსპექტული კვლევით დადგინდა ასევე გიდ კლინიკურ გამოვლინებებსა და ჰელიკობაქტერულ ინფექციას შორის კავშირის არსებობა [170, 158, 8, 166]. თუმცა ზოგიერთ სხვა კვლევაში ეს კავშირი არ დასტურდება

დიდ პროსპექტულ კვლევაში ARIC სარწმუნო კორელაცია გიდსა და ინფექციას შორის მიღებულ არ იქნა. [42]

Seung ha Park და თანაავტორთა მონაცემებით *Hp* ერადიკაციის შედეგად არ ვლინდება ანთების მარკერებისა და ლიპიდური პროფილის პარამეტრების სარწმუნო გაუმჯობესება. [52]

J.Danesh და R.Peto-ს მიერ 18 პროსპექტული კვლევის მეტაანალიზით დადგინდა, რომ გიდ და *Hp* ინფექციას შორის არ აღინიშნება მნიშვნელოვანი კორელაციური კავშირი. [64]

1.3 ცხიმოვანი ცვლა ინფექციის დროს

ქრონიკული ინფექციისა და ანთებითი პროცესების შედეგად ხდება ლიპიდური ცვლის დარღვევა: რის შედეგადაც იმატებს ე.წ. ათეროგენული ლიპოპროტეინები და ტრიგლიცერიდები (ტგ) და კლებულობს მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების ქოლესტერინის (მსლქ) რაოდენობა.

ცნობილია, რომ ციტოკინები და განსაკუთრებით TNF- α , ილ-1 და ილ-6 მონაწილეობს ანთების მწვავე ფაზის პასუხის წარმოშობაში და იწვევს ცვლილებებს ლიპიდურ სპექტრში [49]. ასე, რომ ინფექციის დროს ლიპიდური სპექტრის ცვლილება შეიძლება ჩაითვალოს ანთების მწვავე ფაზის პასუხად. ზოგიერთი ავტორის მონაცემებით ქრონიკული ინფექციის დროს აღინიშნება ძირითადად ტგ რაოდენობის მომატება დსლქ და მსლქ-ის შემცირების ფონზე. ამ დროს არ ქვეითდება ე.წ. small danse დსლქ, რომელიც უფრო ათეროგენულია [146, 50, 40, 25], ამასთან მათ გააჩნიათ უფრო დაბალი აფინიტეტი ჰეპატოციტების მემბრანაზე განლაგებულ დსლქ-ის რეცეპტორების მიმართ და უფრო მეტად განიცდიან პეროქსიდაციას.

ინფექციური აგენტების კედლის ანტიგენები წარმოადგენენ მათი ვირულენტობის მნიშვნელოვან ფაქტორს, გრამუარყოფითი ბაქტერიების ლიპოპოლისაქარიდის სისხლში ცირკულირებისას

აღინიშნება მათი ურთიერთქმედება დსლქ-სთან, რაც განაპირობებს დსლქ მოლეკულის კონფორმაციის შეცვლას და შედეგად ირღვევა აფინიტეტი დსლქ რეცეპტორთან, აღინიშნება დსლქ ჭარბი დაგროვება სისხლში [182].

გარდა ამისა, ანთების საპასუხოდ ღვიძლის მიერ გამომუშავებული შრატის ამილოიდი A უერთდება რა მსლქ მოლეკულას, ამით აინჰიბირებს ქოლესტერინის უჯერი ცხიმოვანი მჟავებით ეთერიფიკაციას. რის გამოც უჯრედი განიცდის უჯერი ცხიმოვანი მჟავების დეფიციტს, რაც ვ.ტიტოვის ათეროსკლეროზული თეორიის მიხედვით ათეროგენეზის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი პათოგენეზური რგოლია. [186].

ინფექციური ტოქსინები აინჰიბირებენ ფერმენტებს, რომლებიც მონაწილეობენ ცხიმოვანი მჟავების ტრანსპორტში. ტგ და ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების ქოლესტერინი (ძდსლქ) ჰიდროლიზის დარღვევა იწვევს უჯრედის მიერ ძდსლქ და ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების ენდოციტოზის შეფერხებას [78]

Kerttula და Weber-მა შეისწავლეს Cp-ით ინფიცირებული პაციენტების ლიპიდური სპექტრი. კვლევის შედეგად ინფიცირებულ პაციენტებში სქ და ტგ სარწმუნო მომატება აღინიშნა არაინფიცირებულ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

ამასთან აღინიშნა მსლქ-ის კონცენტრაციის სარწმუნო დაქვეითებაც [79].

Leinonen და თანაავტორებმა შეისწავლეს ლიპიდური სპექტრის ცვლილება ერთი მხრივ Cp-ით, ხოლო მეორეს მხრივ პნევმოკოკით და ვირუსული გენეზით გამოწვეული პნევმონიით დაავადებულებში. აღმოჩნდა, რომ Cp-ის შემთხვევაში ადგილი ჰქონდა მსლქ შემცირებას უფრო მეტად და ტგ მატებას უფრო მნიშვნელოვნად, ვიდრე პნევმოკოკური ანდა ვირუსული ეტიოლოგიის დროს [91].

ზოგიერთი მეცნიერის მონაცემებით, ლიპიდური სპექტრის ათეროგენული ცვლილება ასოცირებულია ანტიქლამიდიური ანტისხეულების არსებობასთან პრაქტიკულად ჯანმრთელ მამაკაცებში [89].

გარდა იმისა, რომ Cp იწვევს ლიპიდური სპექტრის ათეროგენულ ცვლილებას, მას აქვს უნარი მოახდინოს დსლქ-ს პეროქსიდაციაც. Kalajoglu და თანაავტორთა კვლევებით დადგენილია, რომ Cp-ის ერთ-ერთი შემადგენელი კომპონენტი HSP60 იწვევს ნატიური დსლქ ოქსიდაციას და მის ჩართვას ათეროგენეზის პროცესში [74], ამავე ავტორის შემდგომ კვლევებში ნაჩვენებია იქნა, რომ Cp უშუალო ზემოქმედებით იწვევს მაკროფაგებიდან ქაფიანი უჯრედების წარმოქმნას [73].

ზოგიერთი კვლევით დაგენილია, რომ ქრონიკული Hp ინფექციის დროს აღინიშნება სქ, დსლქ და ტგ კონცენტრაციის სარწმუნო მომატება, მსლქ დაქვეითების ფონზე [120, 90]. ლიპიდური სპექტრის ასეთივე ცვლილება აღინიშნა სხვა კვლევების დროსაც, თუმცა ეს ცვლილება სტატისტიკურად არასარწმუნო იყო [180].

ნ.ყიფშიძის, ნ.კაკაურიძის და პ.ქანთარიას შრომებში ნაჩვენებია, რომ ქრონიკული Hp ინფექციის შედეგად ხდება ათეროგენული ლიპოპროტეიდების და ფიბრინოგენის კონცენტრაციის მომატება, რასაც თან ახლავს მსლქ დაქვეითება, ამასთან ავტორები აღნიშნავენ, რომ ინფექცია “ავრესიული ათეროსკლეროზის” ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორია. [1]

Danesh and Peto ნახეს მსლქ მცირედი, თუმცა სარწმუნო შემცირება HP ინფიცირებული ჯგუფის პაციენტებში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (0.032 მმოლ/ლ, $p=0.008$) [30].

A.Hoffmeister და თანაავტორებმა გამოიკვლიეს სისხლის ლიპიდური პროფილი CP, HP და ციტომეგალოვირუსით ინფიცირებულებში და დაადგინეს, რომ ლიპიდური სპექტრის ცვლილება ასოცირებულია, მხოლოდ HP ქრონიკულ ინფექციასთან და არა Cp და CMV-სთან. [3]

ამავე დროს ლიტერატურაში არის ცნობები იმის შესახებაც,
რომ HP იწვევს დსლქ პეროქსიდაციასაც [34, 58]

1.4 C-რეაქტიული ცილა

უკანასკნელ წლებში ჩატარებული კვლევების მონაცემები ადასტურებენ, რომ სისხლში ანთების არასპეციფიკური მარკერების (CRP, ფბ) მომატება ასოცირდება გიდ რისკის გაზრდასთან. ხოლო ამ პათოლოგიის არსებობის შემთხვევაში – არაკეთილსაიმედო პროგნოზთან [134, 98]

CRP ანთების მწვავე ფაზის ცილაა, რომელიც სინთეზირდება ჰეპატოციტების მიერ ილ-6-ის ზემოქმედების შედეგად, გარდა ამისა მას ასინთეზებს ალვეოლარული და ფოლაქში არსებული მაკროფაგები და ლიმფოციტები. იგი ანთებისა და ქსოვილოვანი დესტრუქციის მარკერია [62, 33]

პლაზმაში ილ-6-ის კონცენტრაცია კორელირებს CRP-ს კონცენტრაციასთან [24]

პირველად გიდ გამწვაების დროს CRP-ს პროგნოზული როლის შესახებ მონაცემები მიღებულ იქნა კვლევაში MRIFT (Multiple risk factor intervention trial). ამავე კვლევის შედეგების მიხედვით მი განვითარების და სიკვდილის რისკი 3-ჯერ მატულობდა იმ ჯგუფში სადაც ეს ცილა იყო მომატებული [84].

ასეთივე შედეგებია კვლევაში PHS, რომლის მიხედვითაც საშუალო ასაკის მამაკაცებში ამ ცილის მომატება გულ-სისხლძარღვთა დაავადების განვითარების რისკს ზრდიდა 2,9 –

ჯერ და ამასთან, რისკის ეს მაჩვენებელი უცვლელი იყო შემდგომი 6 წლის განმავლობაში [136].

პროსპექტულ კვლევაში Helsinki heart study CRP-ს კონცენტრაციის მომატება ასოცირებული იყო მი განვითარების რისკის 2-ჯერ გაზრდასთან მამაკაცთა პოპულაციაში [140].

M.Jarvisalo და თანაავტორები CRP-ს განიხილავენ როგორც ათეროგენეზში მონაწილე ერთ-ერთ ფაქტორს, რომელიც იწვევს ენდოთელურ დისფუნქციას ჯერ კიდევ ადრეული ბავშვობის ასაკში. მოზარდთა საძილე არტერიების ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევის დროს აღმოჩნდა, რომ მოზარდებს ვისაც სისხლში CRP-ს მომატებული კონცენტრაციით აღენიშნებოდათ ინტიმამედის სარწმუნო გასქელება [70].

W.Koeing-მა CRP-ს მიხედვით შემოგვთავაზა გიდ განვითარების რისკის სტრატეფიკაციის კრიტერიუმები. როდესაც CRP-ს დონე არ აღემატება 1 მგ/დლ, მაშინ რისკი გიდ განვითარებისა უმნიშვნელოა, თუ CRP-ს დონე მერყეობს 1-3 მგ/დლ მდე, მაშინ რისკი საშუალოა, ხოლო თუ CRP-ს დონე მეტია 3 მგ/დლ-ზე რისკი ძალიან დიდია [83].

3 წლიანი კვლევის FRISK მიხედვით პაციენტებში სიკვდილობის მაღალი რისკი (7,5%) დაკავშირებული იყო CRP-ს მაღალ კონცენტრაციასთან (>10მგ/დლ), თუმცა ლეტალური

გამოსავლის ალბათობა მომატებული (3,6%) იყო CRP-ს კონცენტრაციის უფრო დაბალ ციფრებთანაც (2-10 მგ/დლ). CRP ტროპონინთან ერთად წარმოადგენდა კარდიოვასკულარული მიზეზით განვითარებული სიკვდილის დამოუკიდებელ პრედიქტორს [92]

კვლევაში CAPTURE CRP წარმოადგენდა მწვავე კორონარული სინდრომის განვითარების პრედიქტორს უახლოესი 6 თვის განმავლობაში ტროპონინისაგან დამოუკიდებლად [57].

ზოგიერთი პროსპექტული კვლევების მონაცემებით CRP გიდ განვითარების დამოუკიდებელ რისკ-ფაქტორად ითვლება. [სტ 26 №8-14].

ავტორთა (Ridker P.M 2003;) მონაცემებით გიდ პაციენტებში CRP მაღალი კონცენტრაციით აღენიშნებოდათ სტენოკარდიული შეტევების - 2-ჯერ, ხოლო მი განვითარების სიხშირის 3-ჯერ გაზრდა. ამავე კვლევის შედეგებიდან გამომდინარე, CRP მომატებისა და ლიპიდური ცვლის მოშლის (სქ/მსლქ) ერთდროულ არსებობას უფრო დიდი პროგნოზული მნიშვნელობა აქვს, ვიდრე ამ ორი მარკერის ცალკე, იზოლირებულ გაზრდას [139].

ქრონიკული ინფექციისა და ანთების დროს მატულობს CRP-ს და ფიბრინოგენის დონე, რაც იწვევს ფოლაქის

დესტაბილიზაციას და ათეროსკლეროზული პროცესის პროგრესირებას. ზოგიერთ კვლევაში ნანახი იქნა ასოციაცია CRP-ს მომატებულ მნიშვნელობასა და CP და HP ინფექციას შორის:

პროსპექტულ კვლევაში, რომელიც ჩატარდა ჰიპერქოლესტერინემიის მქონე საშუალო ასაკის მამაკაცებში Roivanen-მა აჩვენა, რომ იმ პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ CP საწინააღმდეგო ანტისხეულების მაღალი ტიტრი, სარწმუნოდ მატულობს, CRP-ს დონე, რაც დაკავშირებულია ათეროსკლეროზის შემდგომ გართულებებთან [141].

Johnson et al შეისწავლეს ათეროსკლეროზით დაავადებულ პაციენტთა ენდარტერექტომიის შედეგად მიღებული პრეპარატები. კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ CRP-ს კონცენტრაცია მომატებული იყო იმ პაციენტების შრატში რომელთა ათეროსკლეროზულ ფოლაქებში ნანახი იქნა სიცოცხლისუნარიანი CP [71].

1.5 ფიბრინოგენი

ფიბრინოგენი წარმოადგენს ანთების მწვავე ფაზის ცილას, რომლის კონცენტრაციის მომატებაც ასოცირდება ათეროსკლეროზის და ფარული ანთებითი პროცესის არსებობასთან. მას სხვა ანთებით მარკერებთან ერთად გააჩნია პროგნოზული მნიშვნელობა კარდიოვასკულარული დაავადებებისა და მათი გართულებების დროს. გამოკვლევებით დადასტურებულია ამ ცილის რაოდენობის მნიშვნელოვანი კორელაცია ერთროციტების აგრეგაციასა და ადჰეზივობასთან [142].

მრავალი ეპიდემიოლოგიური კვლევით [65, 9] დადასტურდა ფიბრინოგენის კავშირი კარდიოვასკულურ დაავადებებთან. როგორც Walter H. Reinhart (2003) და თანაავტორები აღნიშნავენ, იგი წარმოადგენს როგორც გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარების, ასევე მათი გამწვავების ერთ-ერთ მნიშვნელოვან პროგნოზულ მარკერს [167]. თუმცა ჯერ კიდევ არ არის გადაწყვეტილი საკითხი იმის თაობაზე, ფიბრინოგენი ათეროსკლეროზის მარკერია თუ მედიატორი. ამ მიმართულებით საიტერესო კვლევებია ჩატარებული ავტორთა მიერ [53, 133], რომელთაც შეისწავლეს ტრანსგენური თაგვების შთამომავლობაში ათეროსკლეროზის განვითარების სიხშირე. მათ საწყის ტიპებად აირჩიეს თაგვები, რომელთაც ჰქონდათ ფბ

სინთეზზე პასუხისმგებელი გენის ჰიპერ- ან ჰიპოექსპრესია და აპო-E დეფიციტური ხაზები. აღმოჩნდა რომ, ათეროსკლეროზის განვითარების რისკის სტატისტიკურად სარწმუნო მატება ჰიბრიდულ შთამომავლობაში არ აღინიშნა [52]. თავებში რომლებსაც აღენიშნებოდათ გენეტიკური ჰიპერფიბრინოგენემია, ათეროსკლეროზული დაზიანების რაოდენობრივი და ხარისხობრივი მაჩვენებლები არ განსხვავდებოდა საკონტროლო ჯგუფისგან.

Xiao Q. და თანაავტორების (1998) –ს გამოკვლევებით აპო-E დეფიციტური თავებისა და ფიბრინოგენის გენდეფიციტური თავების ჰიბრიდულ შთამომავლობაში დაბალი ცხიმოვანი დიეტის პირობებშიც კი ათეროსკლეროზის განვითარების რისკი იგივე დარჩა. ამრიგად, როგორც ზემოთქმულიდან ჩანს ფიბრინოგენი უფრო მეტად წარმოადგენს ათეროსკლეროზის მარკერს ვიდრე მედიატორს, თუმცა როგორც იგივე ავტორები აღნიშნავენ თავებზე ჩატარებული ცდები სრულფასოვნად ვერ ასახავენ ადამიანში ათეროსკლეროზის პათოფიზიოლოგიურ მექანიზმს, რადგანაც თავების მოდელში გამორიცხული იყო ჰიპერტენზია (რაც ადამიანებში ათეროგენეზის მნიშვნელოვანი ფაქტორია) და მათ ათეროსკლეროზულ ფოლაქების შემადგენლობაში ფიბრინი არ შედიოდა [174].

ადამიანებში ათეროსკლეროზული ფოლაქის განვითარების საწყის ეტაპზე ფიბრინოგენი უკავშირდება ენდოთელურ უჯრედს და იწვევს ვაზოაქტიური მედიატორების გამოყოფას, რაც ზრდის ენდოთელიუმის განვლადობას [59]. ამას მოსდევს ფიბრინის ჩალაგება სუბენდოთელიარულ სივრცეში, ფიბრინი კი წარმოადგენს სწორედ იმ ადსორბციულ ზედაპირს რომელზეც ხდება დსლქ და აპო A –ს დაგროვება [132, 95]

Bini A, et al. (1989) მონაცემებით აღრეული ათეროსკლეროზული ლაქები შეიცავენ უპირველეს ყოვლისა ფიბრინოგენს და ფიბრინს, ხოლო მოგვიანებით მისი დაშლის პროდუქტებს. ამ შედეგების შეჯამებით, შეიძლება დავასკვნათ რომ ფიბრინოგენი შეიძლება ჩაითვალოს ათეროსკლეროზის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან პათოგენეზურ რგოლად [18].

ფიბრინოგენის მაჩვენებლის მომატებაზე იწვევს შემდეგი ფაქტორები: ასაკი, სქესი, მწვეულობა, დიაბეტი, ჰიპერტენზია, სიმსუქნე, ჰიპირლიპიდემია, ცხოვრების ადინამიური წესი [17].

ფიბრინოგენის სინთეზი ჰეპატოციტებში ინდუცირდება ინტერლეიკინ-6-ით. ფიბრინოგენის ბიოსინთეზი კავშირშია ქოლესტეროლის სინთეზთან, რადგან ოქსისტეროლი რომელიც თრგუნავს ქოლესტეროლის ბიოსინთეზს და დსლქ ათვისებას, აგრეთვე თრგუნავს ფიბრინოგენის ექსპრესიას [173].

კოაგულაციის პროცესის ბოლო საფეხურზე იგი თრომბინის ზემოქმედებით გარდაიქმნება ფიბრინად. ფიბრინოგენი ასევე ააქტიურებს თრომბოციტებს და ზრდის მათი აგრეგაციის უნარს, აგრეთვე დიდ გავლენას ახდენს პლაზმის წებოვნებაზე, ერთროციტების აგრეგაციაზე და ენდოთელზე მათ ადჰეზიაზე, რაც ალბათ განაპირობებს მის მნიშვნელოვან როლს ათეროსკლეროზის გართულებების პათოგენეზში.

ჰისტოპათოლოგიური კვლევებით გამოვლინდა, რომ ადამიანის ათეროსკლეროზულ ფოლაქს აქვს ჰეტეროგენული შენება [172, 104], რაც განსაზღვრავს შემდგომში ისეთი გართულებების განვითარებას როგორცაა ფოლაქის რუპტურა, თრომბოზები და მათგან გამოწვეული ცერებროვასკულარული და კარდიოვასკულარული გამწვავებები. ფოლაქის ზემოთაღნიშნულ გართულებებზე ფიბრინოგენის გარდა შეიძლება გავლენა მოახდინოს ისეთმა რისკ ფაქტორებმა როგორცაა ასაკი, მამრობითი სქესი, ჰიპერქოლესტერინემია, ჰიპერტენზია, მწვეველობა და შაქრიანი დიაბეტი. ამას ადასტურებს [100].

მონაცემები, რომლის თანახმადაც ჰიპერფიბრინოგენემიის მქონე პაციენტებში კაროტიდულ ფოლაქებს გააჩნიათ განსხვავებული მორფოლოგიური შენება, ისინი შეიცავენ დიდი რაოდენობით ანთებით უჯრედებს და ქაფისებრ მაკროფაგებს, მათ აქვთ თხელი ფიბროზული გარსი და ამის გამო ფოლაქების

დესტრუქციის და თრომბოზების განვითარების მომატებული რისკი.

Legendijk J და თანაავტორთა მიერ (1997) შესწავლილი იქნა 72 პაციენტის ენდარტერექტომიის შედეგად მიღებული მასალის (ათეროსკლეროზული ფოლაქების) ჰისტოლოგიური შენება. გამოკვლეული პირები პლაზმაში ფიბრინოგენის შემცველობის მიხედვით დაიყო სამ ჯგუფად. ფოლაქების ჰისტოლოგიური ანალიზისას აღმოჩნდა, რომ ფიბრინოგენის მაღალი შემცველობის (>407 მგ/დ) ჯგუფში უფრო დიდი იყო მათი დესტრუქციის განვითარების რისკი (შემთხვევათა 66,7%) ვიდრე საშუალო (29,2%) და დაბალი (21,7%) შემცველობის ჯგუფში. კვლევის შედეგები საშუალებას გვაძლევს დავასკვნათ, რომ ფიბრინოგენი ათეროსკლეროზის დამოუკიდებელ რისკ ფაქტორს წარმოადგენს, იგი ამცირებს ფოლაქის ფიბროზული საფარველის სისქეს, ზრდის მასში მაკროფაგების ინფილტრაციას და შემდგომში გართულებების განვითარების რისკს [86].

ამას ადასტურებს კვლევის შედეგები, რომლის მიხედვითაც ანგიოპლასტიკის შემდგომ პერიოდში ფიბრინოგენის მაჩვენებლის მომატება ასოცირებულია რესტენოზის განვითარების რისკთან [148].

1.6 ერითროციტების დალექვის სიჩქარე

სხვადასხვა კვლევის შედეგებით დადასტურებულია, რომ ერითროციტების დალექვის სიჩქარე (ედს) ათეროსკლეროზის გამწვავების ერთ-ერთ მნიშვნელოვან მარკერს წარმოადგენს, ედს-ის დადგენა ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული და მნიშვნელოვანი კვლევის მეთოდია, რომელიც 1918 წელს კლინიკაში პირველად გამოიყენა ფარეუსმა.

ფაქტორები რომლებიც გავლენას ახდენს ედს-ის სიჩქარეზე დღემდე სრულყოფილად შესწავლილი არ არის, თუმცა ცნობილია, რომ მასზე მოქმედებს მრავალი ფაქტორი: ერითროციტების ზომა, მოცულობა და რაოდენობა, აგრეგაციის უნარი, ერითროციტში ჰემოგლობინის შემცველობა, სისხლში ნაღვლის მარილებისა და პიგმენტების რაოდენობა, სისხლში CO₂-ის კონცენტრაცია, პლაზმის წებოვნება და სხვა. ედს-ზე ყველაზე დიდ გავლენას ახდენს სისხლის ცილების რაოდენობრივი და თვისობრივი შემადგენლობა. დღესდღეობით ედს ითვლება სისხლის შრატის კოლოიდური მდგრადობის სინჯად, რომელიც თავის მხრივ განპირობებულია ალბუმინების და გლობულინების თანაფარდობით. ალბუმინები გარს ეკვრიან ერითროციტებს და იცავენ მათ აგლომერაციისაგან. ანთებითი და სიმსივნური დაავადებები იწვევს პლაზმის მაღალმოლეკულური

ცილების მომატებას (ფიბრინოგენი, იმუნოგლობულინები, ლიპოპროტეინები და ალფა-2 მაკროგლობულინი) და შესაბამისად ალბუმინებსა და გლობულინებს შორის ნორმალური თანაფარდობის დარღვევას. ეს ამცირებს ალბუმინების დამცველობითი ფუნქციას, ირღვევა ერითროციტების უარყოფით მუხტები, იზრდება მათი აგრეგაციის უნარი, რაც თავის მხრივ აისახება ედს-ის მომატებით.

ერითროციტების დაღეჭვის პროცესში გამოყოფენ 3 ფაზას:

I ფაზაში ერითროციტები გრავიტაციული ძალის ზეგავლენით ნელ-ნელა ეშვებიან ფსკერისაკენ.

II ფაზაში ერითროციტების დაღეჭვის სიჩქარე იმატებს: ისინი განიცდიან აგლომერაციას და წარმოქმნიან სხვადასხვა ზომის გროვებს, რომელთა დაღეჭვა უფრო ჩქარია ვიდრე ცალკეული უჯრედების. რაც უფრო დიდია აგლომერატების ზომები, მით უფრო სწრაფია დაღეჭვის პროცესი. აგლომერაცია წარმოადგენს ერითროციტების დაღეჭვის ძირითად ფენომენს.

III ფაზაში დაღეჭვის სიჩქარე კვლავ იკლებს. ერითროციტების აგლომერატები ლაგდებიან ისე მჭიდროდ, რომ მათი დაღეჭვა ძნელდება. საბოლოოდ დაღეჭვის პროცესი წყდება.

ვესტერგრენი, ტერელი და ვილდსტრემი ედს და სისხლის ცილოვან ფრაქციებს შორის კავშირს გამოხატავენ შემდეგი ფორმულით:

ედს-ი $1\text{სთ}=140.4 \times \text{ფიბრინოგენი გ\%} + 6.22 \times \text{გლობულინები გ\%} - 6.09 \times \text{ალბუმინები გ\%} - 24.5$.

ფორმულიდან ჩანს რომ ერთროციტების დალექვის სიჩქარეზე ყველაზე დიდ გავლენას ახდენს ფიბრინოგენი.

ასალშობილებში ედს ძალიან შენელებულია, ეს განპირობებულია ჰემატოკრიტის მაღალი მაჩვენებლითა და გლობულინების დაბალი შემცველობით. 4 კვირის შემდეგ აღინიშნება ედს-ის მცირედ მომატება, რაც გრძელდება 2-3 წლამდე, შესაძლოა ეს დაკავშირებული იყოს ფიზიოლოგიურ ანემიასთან.

ბოლო დროს აქტიურად მიმდინარეობს კვლევები ედს და ათეროსკლეროზის ურთიერთკავშირის გამოსავლენად.

თანამედროვე შეხედულებით (Metha JL. et al., 1998) ედს მომატება წარმოადგენს მნიშვნელოვანი პრედიქტორს ათეროსკლეროზისა და მისი გართულებების რისკის ჯგუფის გამოსავლენად [109]. იგი მეტად იაფი და სწრაფი მეთოდია ორგანიზმის ანთებითი პასუხის გამოსავლენად, რადგანაც ცნობილია, რომ ათეროსკლეროზის გართულებებში ერთ-ერთი წამყვანი როლი აკისრია ათეროსკლეროზული ფოლაქების დესტაბილიზაციას და შესაბამისად ანთებით რეაქციას, ამიტომ როგორც ფიქრობენ (J. Erikssen. et al., 1982) ედს მაჩვენებელი

შეიძლება იყოს როგორც მოკლე, ასევე გრძელვადიანი პროგნოზული მარკერი [66].

G.Erikssen at al. (2000) შეისწავლეს ჯანმრთელ პირებში ედს მაჩვენებლები და 16 წლიანი პროსპექტიული გამოკვლევით დაადგინეს, რომ ედს მაღალი დონე ასოცირებულია კარდიოვასკულური სიკვდილობის რისკის მომატებასთან. მათი მონაცემებით მაღალი ედს დაკავშირებული იყო მძიმე და ათეროსკლეროზის გართულებების განვითარებასთან [63]. ამასთან აღინიშნა ედს მნიშვნელოვანი კავშირი ასაკთან, ჰემოგლობინის დონესთან, მწვევლობასთან, საერთო ქოლესტერინის დონესა და სისტოლურ წნევასთან, უფრო სუსტი კორელაცია აღმოჩნდა ტრიგლიცერიდებთან და გლუკოზასთან (უზმოზე). არ აღინიშნა ედს მაჩვენებლის კორელაცია სხვა დაავადებებით გამოწვეული სიკვდილობასთან. მნიშვნელოვანია, რომ ჰემოგლობინისა და ტრიგლიცერიდების დონე დიდ ზეგავლენას ვერ ახდენდა ედს-ის პროგნოზულ ღირებულებაზე და შესაბამისად მძიმე და ათეროსკლეროზის გართულებების განვითარების რისკს არ ზრდიდა. როგორც ვარაუდობენ. ათერომატოზული ქსოვილებიდან გამოთავისუფლებული ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები სხვადასხვა ბიოქიმიური მექანიზმებით ზეგავლენას ახდენენ ედს მაჩვენებელზე. ზოგიერთი ავტორის (Ross R. et. al., 1999) აზრით

აღნიშნული ნივთიერებები იწვევენ ერთროციტების მემბრანების დაზიანებას და შესაბამისად აგრეგაციის უნარის მომატებას.

Montalescot G. და თანაავტორების (1998) მონაცემები ადასტურებს ფიბრინოგენის დადებით კორელაციას ედს-ის მაჩვენებელთან [113].

Bain BJ. და თანაავტორები (1983) იკვლევდნენ ჯანმრთელ პირებს, რომელთაც მინიმუმ ერთი თვის განმავლობაში არ აღენიშნებოდათ სხვადასხვა ფებრილური დაავადებები და ქირურგიული ჩარევები, აღმოჩნდა რომ მომატებული ედს მაჩვენებელი დამოკიდებული იყო ფიბრინოგენის დონესთან, რადგან სხვა მიზეზი კვლევის პირობებით გამოირიცხა. ამიტომ ედს მაჩვენებელს, რომელიც არაპირდაპირად იძლევა ინფორმაციას სისხლში ფიბრინოგენის დონეზე, მეტად ღირებული პროგნოზული მნიშვნელობა აქვს მძიმე და ათეროსკლეროზის გართულებების რისკის განსაზღვრისათვის. [10].

როგორც რიგი ავტორები (Schmitz G. et al., 1998; Falk E. et al., 1995) აღნიშნავენ ედს მაჩვენებელმა შეიძლება მიგვიჩინოს არტერიების ათეროსკლეროზულ ფოლაქებში მიმდინარე პათოლოგიური პროცესის გადრმავებაზე [37, 149]. როგორც ცნობილია მათი დაშლა (Ridker PM. et al., 1998) ააქტივებს კოაგულაციური სისტემას და იმუნური უჯრედების გამოყოფას,

რაც თავის მხრივ იწვევს იმუნოგლობულინებისა და ფიბრინოგენის დონის მატებას, ეს კი ედსის მომატების ერთ-ერთ პათოფიზიოლოგიურ მექანიზმს წარმოადგენს [137]. სხვა ავტორთა (Berenson GS. et al., 1998) მონაცემებით, რომლებმაც შეისწავლეს კარდიოვასკულური დაავადებით გარდაცვლილი პირთა აუტოფსიური მასალა, დაადგინეს, რომ მათ აღენიშნებოდათ ათეროსკლეროზის გენერალიზირებული ფორმები არტერიების კედლის 50 % დაზიანებით [15].

Natali A. et al. (2003) მონაცემებით, რომლებიც იკვლევდნენ ედს კავშირს კორონარული სისხლძარღვების გამავლობასთან, დაადგინეს, რომ ედს მომატებული დონე კორელაციურ კავშირშია როგორც გვირგვინოვანი სისხლძარღვების ათეროსკლეროზულ დაზიანებასთან, ასევე მათ შევიწროების ხარისხთან [128].

ამრიგად ედს მეტად მნიშვნელოვან მარკერს წარმოადგენს არა მარტო რისკის შესაფასებლად, არამედ ათეროსკლეროზის გავრცელების და მისი ინტენსივობის განსაზღვრისათვის.

1.7 ლეიკოციტური რბოლი, ინფექციის ზემოქმედება

იმუნოთეზე

Patel და თანაავტორებმა Hp ინფიცირებულ პირებში არაინფიცირებულ კონტინგენტთან შედარებით ლეიკოციტების რიცხვის სარწმუნო მომატება ნახეს [137, 138]. სხვა ავტორების მონაცემებით H.Pylori ინფექცია ასოცირებულია სითბური შოკის ცილების 60/65 კონცენტრაციის მომატებასთან [19]. ჰელიკობაქტერი იწვევს აქტიურ ქრონიკულ ინფექციას, რომელსაც თან ახლავს ნეიტროფილების, T და B ლიმფოციტების და პლაზმური უჯრედების რაოდენობის მომატება [35]. სპეციფიკური უჯრედული იმუნური პასუხი იწვევს T ჰელპერების აქტივაციას [13], რაც თავის მხრივ განაპირობებს ილ-1, ილ-6-ის, ილ-8, TNF- α -ს და ინტერფერონ- γ -ს რაოდენობის მომატებას [126]. აღსანიშნავია, რომ Cag-A+ შტამები უფრო დიდ რაოდენობით ციტოკინების გამოთავებას ასტიმულირებენ [176]. სწორედ ამიტომ H.Pylori-ს Cag-A შტამებთან ასოცირებულია ათეროსკლეროზული ფოლაქის დესტაბილიზაცია და იშემიური ინსულტის განვითარება [110].

ქლამიდიური ინფექცია ხასიათდება ქრონიკული მიმდინარეობით, რომლის დროსაც ზიანდება როგორც

ენდოთელური, ასევე გლუკოკუთოვანი უჯრედები და ლეიკოციტები.

ამაზე მეტყველებს ის ფაქტი, რომ CP აღმოჩენილი იქნა მწვავე კორონარული სინდრომის მქონე პაციენტების პერიფერიულ სისხლში მოციროკულირე მაკროფაგებში [96].

in vitro კვლევებით დადგინდა, რომ Cp იწვევს პერიფერიული სისხლის მონოციტების მიერ ციტოკინების პროდუქციას: TNF- α , ილ-1, ილ-6, ინტერფერონი, რომლებიც უშუალოდ ან არაპირდაპირი მექანიზმებით იწვევენ ენდოთელის დაზიანებას [77]

გარდა ამისა ექსპერიმენტში ნაჩვენებია, რომ Cp ასტიმულირებს ადჰეზიური ფაქტორების პროდუქციას: E-სელექტინი, ენდოტელიალურ-ლეიკოციტური ადჰეზიის მოლეკულა-1, უჯრედშორისი ადჰეზიის მოლეკულა 1, ენდოთელური ადჰეზიის მოლეკულა -1 ადამიანის ჭიპის ვენის ენდოთელური უჯრედების მიერ. [76]

შემდგომ Miller et al და Netea-მ დაადგინეს, რომ Cp -ით ინფიცირებული მაკროფაგები გამოყოფენ დიდი რაოდენობით ციტოკინებს TNF- α , ილ1, ილ-6, მაკროფაგების ანთებითი პროტეინი 1 (MCP-1), და ილ 12, ეს უკანასკნელი იწვევს ფოლაქის სტაბილიზაციის შემცირებას. [11, 38]

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ინფიცირებული

მაკროფაგებიდან ხდება ილ-10-ის გამოყოფა, რის შედეგადაც ფერხდება მაკროფაგების აპოპტოზი, ეს უკანასკნელი კი ინფექციის პერსისტირებას განაპირობებს [150].

kol et al, kruela კვლევებით დადაგინდა, რომ cp-ინფიცირებული მაკროფაგები გამოიმუშავენ მატრიცულ მეტალოპროტეინაზებს, რაც ფოლაქის დესტაბილიზაციას განაპირობებს [177, 16]

1.8 ინფექციის მკურნალობის გავლენა გიდ მიმდინარეობაზე

მას შემდეგ რაც აღინიშნა, რომ ინფექცია მონაწილეობს ათეროსკლეროზის პათოგენეზში მეცნიერები ცდილობენ ინფექციურ აგენტზე ზემოქმედებით შეამცირონ გიდ გართულებების რისკი და ტარდება კვლევები სადაც სწავლობენ ანტიბიოტიკების მოქმედების ეფექტს გიდ დროს.

Muhlestein-მა (1998) პირველად აჩვენა, რომ აზიტრომიცინით მკურნალობა აფერხებს ათეროსკლეროზის განვითარებას CP ინფიცირებულ ჰიპერლიპიდემიურ თაგვებში. [117] შემდგომ Fong et al (2000) ჩაატარა ექსპერიმენტი ბოცვრებში, რომელთაც არ ჰქონდათ ჰიპერლიპიდემია და აღმოჩნდა, რომ აზიტრომიცინი და როქსიტრომიცინი ასევე ეფექტურია ათეროსკლეროზის მსგავსი ცვლილებების პრევენციაში. პირდაპირი კავშირი ათეროსკლეროზსა და CP ინფექციას შორის აჩვენა ანტიბიოტიკოთერაპიამ გიდ პაციენტებში. [43]

Gupta და თანაავტორებმა გამოიკვლიეს მამაკაცები გადატანილი მი, რომელთაც აზიტრომიცინით ან პლაცებოთი მკურნალობის მოკლე კურსი ჩაუტარდათ. დადგინდა, რომ მათ CP საწინააღმდეგო ანტისხეულების მაღალი ტიტრი აღენიშნებოდათ.

18 თვიანი მკურნალობის შემდეგ განმეორებითი

კარდიოვასკულარული შემთხვევების რისკი პლაცებოს ჯგუფში 28%-ია, ხოლო აზიტრომიცინის ჯგუფში 8% ($p=0,03$) [54]

ROXIS (Randomized trial of roxitromycin in non-Q-wave coronary syndromes) კვლევაში მონაწილეობდა არასტაბილური სტენოკარდიისა და არა Q-კბილოვანი ინფარქტის მქონე 202 პაციენტი. პაციენტები მკურნალობდნენ როქსიტრომიცინით ან პლაცებოთი (150 მგ 2X დღეში 30 დღის განმავლობაში). 1 თვის მკურნალობის შემდგომ როქსიტრომიცინის ჯგუფის პაციენტების მხოლოდ 2 %-ს განუვითარდა განმეორებითი კარდიოვასკულარული შემთხვევები, ხოლო პლაცებოს ჯგუფის პაციენტების 9 %-ს ($p=0,032$), 6 თვის შემდეგ კი შედეგი ასეთი იყო-8,7% როქსიტრომიცინის ჯგუფში, 14,6% პლაცებოს ჯგუფში ($p=0,26$) [55]

J.Sinisalo და თანაავტორებმა გამოიკვლიეს დოქსიციკლინით ხანგრძლივი მკურნალობის ეფექტი ქრონიკული Cp ინფექციის მარკერების, გიდ რისკ-ფაქტორებისა და აზოტის ოქსიდის ბაზალურ დონესთან მიმართებაში. კვლევისათვის შეარჩიეს 34 არამწვეველი მამაკაცი, რომელთაც გაკეთებული ჰქონდათ აორტო-კორონარული შუნტირება, აღენიშნებოდათ რბილი ჰიპერტენზია და ზომიერი ჰიპერქოლესტერინემია. რანდომიზაციის შემდგომ პაციენტებს ეძლეოდათ დოქსიციკლინი ან პლაცებო. კვლევის

შედგება დადგინდა, რომ დიქსიციკლინით მონოთერაპია არაეფექტურია ქრონიკული *Cp* ინფექციის ერადიკაციისთვის [154].

ACADEMIC (Azytromycine in coronary artery disease: Elimination of myocardial infection with Chlamydia) კვლევაში მონაწილეობდა 302 პაციენტი (ხართვის კრიტერიუმებია: გადატანილი მი, აორტოკორონარული შუნტირება, ანგიოგრაფიულად დადასტურებული კორონარული არტერიების რომელიმე ტოტის სტენოზი 50%-ზე მეტად) რომელთა სისხლში ანტი ქლამიდიური იმუნოგლობულინის კონცენტრაცია იყო $> 1:16$. პაციენტებს აზიტრომიცინი ეძლეოდათ შემდეგი სქემით: 500 მგ დღე-ღამეში 3 დღის განმავლობაში, შემდგომ 500 მგ კვირაში- 3 თვის განმავლობაში. 24 კვირიანი მკურნალობის შემდგომ გამოვლინდა სისხლში ანთებითი მარკერების დაქვეითება, თუმცა არასარწმუნოდ [88].

კვლევაში STAMINA (South Thames Trial of Antibiotics In myocardial infarction and Unstable angina) მონაწილეობდა მი ან არასტაბილური სტენოკარდიის მქონე 325 პაციენტი, რომლებიც რანდომიზაციით დაიყო სამ ჯგუფად და შესაბამისად იღებდნენ: (1) პლაცებოს, (2) ამოქსიცილინი (500 მგ 2X დღე-ღამეში) + მეტრონიდაზოლი (400 მგ 2X დღე-ღამეში) + ომეპრაზოლი (20 მგ 2X დღე-ღამეში) ან (3) აზიტრომიცინი (500 მგ 2X დღე-ღამეში) +

მეტრონიდაზოლი (400 მგ 2X დღე-ღამეში) +ომეპრაზოლი (20 მგ 2X დღე-ღამეში). კვლევის შედეგად სარწმუნოდ დაიკლო CRP, ფიბრინოგენის კონცენტრაციამ და ლეიკოციტების რიცხვმა ანტიბიოტიკების ორივე ჯგუფში. ასევე მნიშვნელოვნად დაბალი იყო გულ-სისხლძარღვთა გართულებების სიხშირე ანტიბიოტიკების ორივე ჯგუფში პლაცებოსთან შედარებით. [135]

კვლევაში CLARIFY (Clarithromycin in Acute Coronary Syndrome patients in Finland) მონაწილეობდა 148 პაციენტი არა Q-კბილოვანი მი და არასტაბილური სტენოკარდიით. ისინი მკურნალობდნენ კლარიტრომიცინით ან პლაცებოთი 85 დღის განმავლობაში. კვლევის შედეგად სარწმუნო განსხვავება არ აღინიშნა პირველი 3 თვის განმავლობაში (პირველადი საბოლოო წერტილი), საბოლოოდ კი აღინიშნა გიდ გართულებების შემცირება აზიტრომიცინის ჯგუფში პლაცებოსთან შედარებით [153].

დიდ პროსპექტულ კვლევაში ACES (Azitromycin and Coronary event Study) მონაწილეობდა 4012 გიდ პაციენტი რომელიც ღებულობდა 600 მგ აზიტრომიცინს კვირაში ან ოლაცებოს ერთი წლის განმავლობაში. კვლევამ დაადგინა რომ აზიტრომიცინით ერთ წლიანი მკურნალობა არ იწვევს გულსისხლძარღვთა გართულებების შემცირებას გიდ პაციენტებში [67].

II. მასალა და მეთოდები

2.1 კლინიკური მასალის დახასიათება

კვლევაში მონაწილეობდა 153 პირი. კლინიკურ ლაბორატორიული გამოკვლევების საფუძველზე პაციენტები განაწილებული იყო ოთხ ძირითად ჯგუფში: I ჯგუფში გაერთიანებული იყო 60 პაციენტი (24 ქალი და 36 მამაკაცი, საშუალო ასაკი $60,9 \pm 10,3$ წელი) გიდ და თანმხლები ჰელიკობაქტერიული ($n=32$, საშ. ასაკი $59,7 \pm 13,3$ წელი) ან ქლამიდიური ($n=28$, საშ. ასაკი $62,9 \pm 10,2$ წელი) ინფექციით. გიდ დიაგნოზი დადასტურებული იქნა ანამნეზით, კლინიკური მონაცემებით, გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტით, ფიზიკური დატვირთვის ტესტით ან კორონაროანგიოგრაფიით, ხოლო ინფექციების არსებობა ლაბორატორიული გამოკვლევებით.

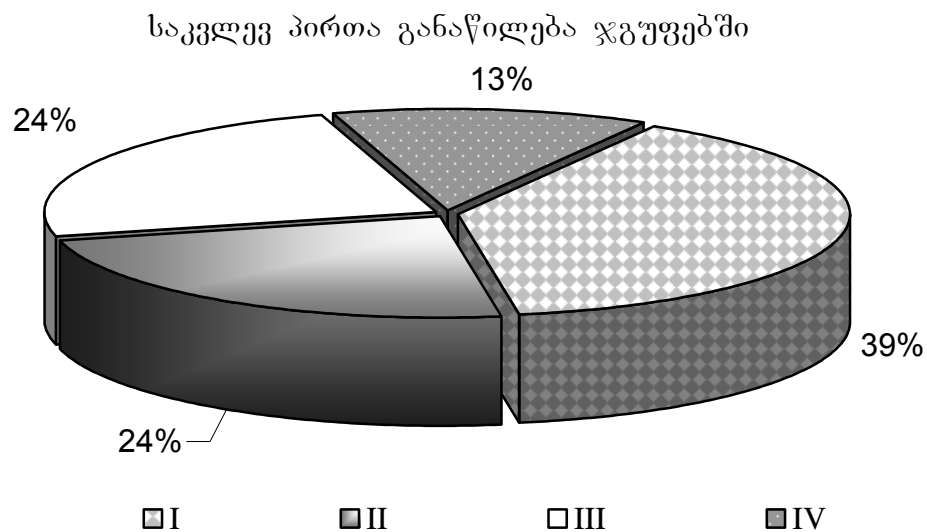
ცხრილი №1. საკვლევ პირთა განაწილება ჯგუფებში

ჯგუფი	პაციენტთა რაოდენობა	საშუალო ასაკი	მამაკაცი	ქალი
I	60	$60,9 \pm 10,3$	36	24
II	36	$61,3 \pm 12,3$	20	16
III	37	$60 \pm 15,9$	18	19
IV	20	$62,1 \pm 7$	9	11

II ჯგუფში გაერთიანებული იყო 36 პაციენტი გიდ (საშუალო ასაკი $61,3 \pm 12,3$ წელი), რომელთაც არ აღენიშნებოდათ აღნიშნული და სხვა ინფექციები.

III ჯგუფი წარმოდგენილი იყო 37 პაციენტით (საშუალო ასაკი $60 \pm 15,9$ წელი), რომელთაც აღენიშნებოდათ ჰელიკობაქტერიული ($n=19$) ან ქლამიდიური ($n=18$) ინფექცია და არ ჰქონდათ გიდ.

IV (საკონტროლო) ჯგუფში გაერთიანებული იყო 20 პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირი (საშუალო ასაკი $62,1 \pm 7$ წელი), რომელთაც გიდ და ინფექცია გამოერიცხათ კლინიკურ-ლაბორატორიული გამოკვლევებით.



ინფექციის გამომწვევის მიხედვით I და III ჯგუფი დაიყო ორ-ორ ქვეჯგუფად: კერძოდ Ia ქვეჯგუფს შეადგენდა ქლამიდიური ინფექციის მქონე 28 პაციენტი, Ib ქვეჯგუფში გაერთიანებული იყო ჰელიკობაქტერიით დაინფიცირებული 32 პირი, IIIa და IIIb ქვეჯგუფი წარმოდგენილი იყო ქლამიდიური და ჰელიკობაქტერიული ინფექციის მქონე შესაბამისად 21 და 22 პირით.

გამოკვლევებში არ მონაწილეობდნენ პაციენტები შაქრიანი დიაბეტით, არტერიული ჰიპერტენზიით (II-JNC7), გულის უკმარისობით (III-IV ფკ (NYHA)) ღვიძლის, თირკმელებისა და ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებებით. აგრეთვე ის ავადმყოფები რომლებიც ბოლო ორი თვის განმავლობაში იღებდნენ სტატინებს. გამოკვლევულ პაციენტებს ბოლო 2 თვის განმავლობაში არ აღენიშნებოდათ სხვა ანთებითი დაავადებები და ქირურგიული ჩარევები.

გამოკვლევაში ჩართული პირების კლინიკურ-ინსტრუმენტული კვლევა ითვალისწინებდა, დაავადების ანამნეზს, გიდ რისკ-ფაქტორების დადგენას (ასაკი, არტ-ჰიპერტენზია, ჭარბი წონა, თამბაქო), რომლის მიხედვითაც ჯგუფები ერთგვაროვანი იყო. გიდ ფუნქციური კლასის განსაზღვრა ხდებოდა კანადის კლასიფიკაციით, გულის უკმარისობისა- ნიუ-იორკის (NYHA) კლასიფიკაციით, არტერიული ჰიპერტენზიისა JNC-7-ის კლასიფიკაციით, აღნიშნული საფუძველზე მოხდა გიდ ჯგუფებში გერთიანებულ პაციენტთა კლინიკური შეფასება. გიდ პაციენტების 35% აღენიშნებოდა სტაბილური სტენოკარდია I ფკ, 23,4% სტაბილური სტენოკარდია II ფკ, 19,5%- სტაბილური სტენოკარდია III ფკ, 24% პოსტინფარქტული კარდიოსკლეროზი. ავადმყოფები იმყოფებოდნენ სტანდარტულ მედიკამენტოზურ მკურნალობაზე: ბეტა ბლოკერი (75%), აგფ ინჰიბიტორი (38%), შარდმდენი (35%), ნიტრატი (15%).

ინფიცირებული გიდ პაციენტები (I ჯგუფი) რანდომიზაციით დაიყო 3 ქვეჯგუფად: A ქვეჯგუფს ეძლეოდა მხოლოდ სტატინი, B- უტარდებოდა ანტიმიკრობული თერაპია, ხოლო C- ქვეჯგუფს სტატინთან ერთად ეძლეოდა ანტიბაქტერიული პრეპარატები.

გიდ პაციენტებს ჩაუტარდათ მკურნალობა ლიპიდლამწვევი მედიკამენტებით, კერძოდ 20 მგ ატორვასტატინით. ხოლო ინფიცირებულ გიდ არ მქონე პაციენტებს ჩაუტარდა ერადიკაციული თერაპია.

ჰელიკობაქტერის საწინააღმდეგო მკურნალობა ხდებოდა მაასტრისტ-2-ის კონფერენციაზე რეკომენდირებული სქემის მიხედვით (Malfertheiner P, et all, 2002) პროტონის ტუმბოს ინჰიბიტორი (შესაბამისი დოზით) X2 + კლარიტრომიცინი 500 მგ X2 + მეტრონიდაზოლი 500 მგ X2. მკურნალობა გრძელდებოდა არანაკლებ 7 დღისა. ანტიქლამიდიური მკურნალობა ტარდებოდა შემდეგი სქემით აზიტრომიცინი 500 მგ დღეღამეში 3 დღის განმავლობაში, შემდგომ 500 მგ კვირაში ერთხელ -3 თვის განმავლობაში. ლიპიდლამწვევი მკურნალობა ტარდებოდა ატორვასტატინით 20 მგ დღეღამეში.

2.2. კლინიკური კვლევის მეთოდების დახასიათება

მასის ინდექსის - მი (კეტლის ინდექსი) დასადგენად განსაზღვრეთ საკვლევ პირთა სიმაღლე და წონა. მი გამოსათვლელად გამოვიყენეთ შემდეგი ფორმულა:

$$\text{მი} = \text{წონა (კგ)} / \text{სიმაღლე (მ)}^2$$

გამოვიკვლიეთ სისტოლური და დიასტოლური არტერიული წნევა, გულის შეკუმშვათა სიხშირე (გ/წმ).

2.3. ბიოქიმიური კვლევის მეთოდები

ბიოქიმიური პარამეტრებიდან სისხლის შრატში განისაზღვრა ლიპიდური სპექტრი (უზმოზე 13 საათიანი შიმშილის შემდეგ): საერთო ქოლესტერინს (სქ) ვიკვლევდით ენზიმური მეთოდით (Cholesterol CHOD-PAP Kit, Code SFBC:E6. BIOLABO, France) სპექტროფომეტრ JENWAY-6400-ის მეშვეობით, ტრიგლიცერიდები (ტგ) – GPO Kit, Code SFBC:KO, BOPLABO France, ხოლო მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (მსლქ) განსაზღვრა ხდებოდა დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინის (დსლქ) და ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინის (დსლქ) პრეციპიტაციის შემდეგ (HDL Cholesterol (Precipitant) SFBC Code: MI, BIOLABO, France). ძდსლქ განისაზღვრა ფორმულით: ტგ/5 (მგ/დლ) (Виноградов А.В. Климов А.Н., 1987), ხოლო დსლქ - Friedwald-ის (1972)

ფორმულით: $\text{დსლქ}=\text{სქ}-(\text{მსლქ}+\text{ძდსლქ})$ (Климов А.Н., Никулчева Н.Г., 1995), ათეროგენობის ინდექსი (აი) - ფორმულით $\text{აი} = \text{დსლქ}/\text{მსლქ}$.

C რეაქტიული ცილა (CRP) - იმუნოფერმენტული მეთოდით, ვიბრინოგენი – გრავიმეტრიული (Rutberg) მეთოდით.

2.4 კვლევის იმუნოფერმენტული მეთოდების დახასიათება

ანტიკლამიდიური Ig-G ისაზღვრებოდა ELISA მეთოდით (Diagnostic automatic ELISA. USA). კლამიდიური ინფექციის არსებობა დასტურდებოდა, როდესაც IgG მნიშვნელობა საკონტროლო შრატთან შედარებისას აღემატებოდა 1,1-ს.

ანტი ჰელიკობაქტერიული Ig-G ისაზღვრებოდა ELISA მეთოდით (ImmunoLISA, ISRAEL). ჰელიკობაქტერიული ინფექციის არსებობა დასტურდებოდა, როდესაც IgG მნიშვნელობა საკონტროლო შრატთან შედარებისას აღემატებოდა 1,1-ს.

ჰელიკობაქტერიული ინფექციის დასადასტურებლად გამოყენებული იყო ურეაზული ტესტი, ჰისტოლოგიური გამოკვლევა, სწრაფი იმუნოქრომატოგრაფიული და იმუნოფერმენტული მეთოდი.

სწრაფი იმუნოქრომატოგრაფიული მეთოდით ხდებოდა *HP* საწინააღმდეგო ანტისხეულების აღმოჩენა შრატში ან პლაზმაში (Care diagnostica, AUSTRIA). სისხლის აღება ხდებოდა ანტიკოაგულანტების დამატების გარეშე. ოთახის ტემპერატურაზე სისხლის შედედების შემდეგ ხდებოდა მისი ცენტრიფუგირება და

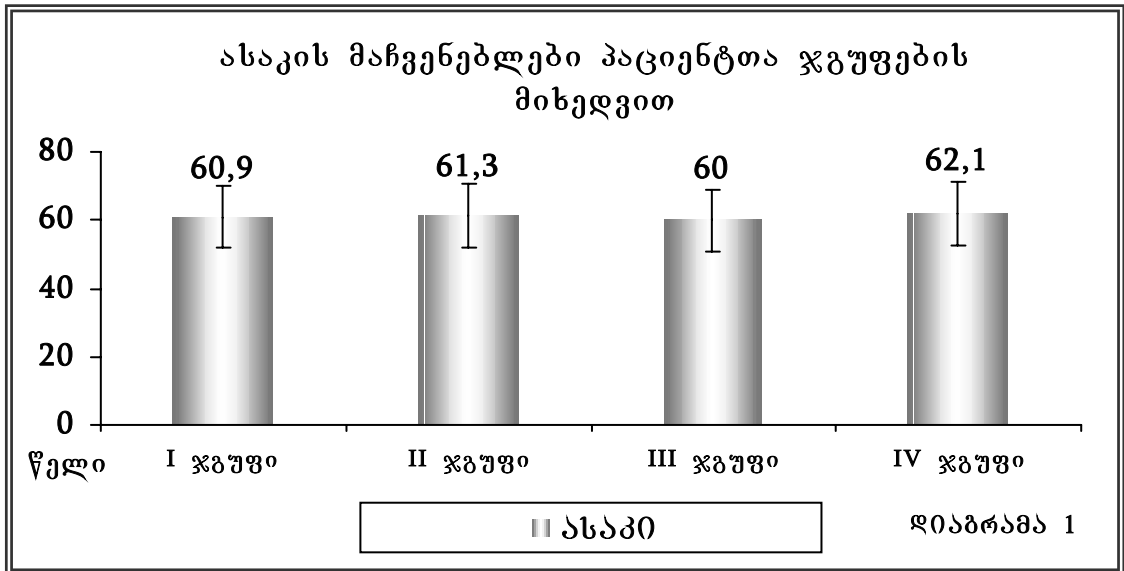
შრატის მოთავსება შუშის ფლაკონში. შემდეგ პიპეტით აღებული სინჯი კასეტაზე არსებულ საკვლევ მოედანზე თავსდებოდა და ემატებოდა ბუფერული ხსნარის 7 წვეთი. ტესტი ითვლებოდა დადებითად, თუ კასეტაზე არსებულ რეაქციის ველზე 10 წთ-ის განმავლობაში ჩნდებოდა იისფერი ხაზი.

2.5. სტატისტიკური ანალიზი

მიღებული ციფრობრივი მონაცემები შეტანილ იქნა Exell -2003 სტატისტიკური პროგრამების მონაცემთა ბაზაში და დამუშავდა SPSS -12 პროგრამის სტატისტიკური პაკეტის გამოყენებით. კვლევის ყველა პარამეტრზე ყოველ ჯგუფში ვითვლიდით საშუალო მაჩვენებელს $M+SD$ (M -საშუალო SD -სტანდარტული გადახრა). მონაცემთა სარწმუნოების ანალიზისთვის გამოვიყენეთ სტიუდენტის t ტესტი ($p \leq 0,05$). ყოველი პარამეტრისათვის კორელაცია ტესტირდებოდა Pearson მეთოდით.

III. მიღებული შედეგები

გამოკვლევულ ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლენილა ასაკის მიხედვით (I ჯგუფი $60,9 \pm 10,3$ წელი, II ჯგუფი $61,3 \pm 12,3$ წელი, III ჯგუფი $60 \pm 15,9$ წელი, IV ჯგუფი $62,1 \pm 7$)

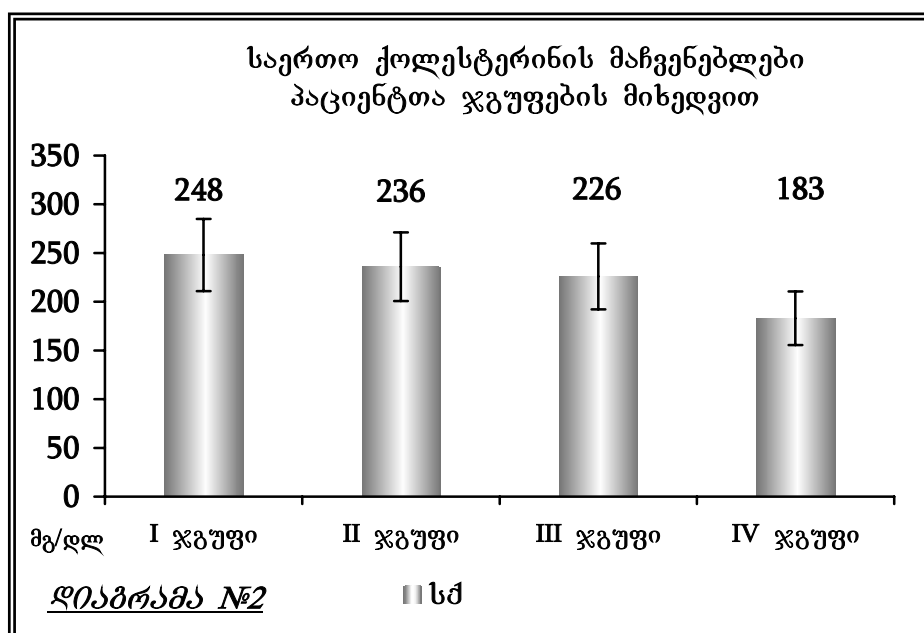


ჯგუფი	მასის ინდექსი	სისტოლური წნევა	დიასტოლური წნევა	პულსი
I M±SD	26.36±3.4	148.1±8.7	89.4±7.2	75.4±8.9
II M±SD	25.47±5.2	145.2±13.9	86.5±8.5	73.1±15.4
III M±SD	26.41±3.6	125.3±9.9	80.8±9.7	76.7±8.1
IV M±SD	24.6±7.4	121.4±4.5	77.4±6.1	74.4±6.9
p. I/II	ns	ns	ns	ns
p-I/III	ns	0.01	0.01	ns
p-I/IV	ns	0.001	0.001	ns
p-II/III	ns	0.05	0.05	ns
p-II/IV	ns	ns	ns	ns
p-III/IV	ns	0.005	0.01	ns

სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლენილა მასის ინდექსისა და პულსის მაჩვენებლებში არცერთ ჯგუფს შორის. რაც შეეხება არტერიულ წნევას სისტოლური წნევის მაჩვენებლებში სარწმუნო სხვაობა აღინიშნა I და III, I და IV, II და III, II და IV ჯგუფებს შორის. მსგავსი ცვლილება აღინიშნა დიასტოლური წნევის მაჩვენებლებშიც.

ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლები

ლიპიდური სპექტრის შესწავლისას გამოვლინდა, რომ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ($183,5 \pm 36,2$ მგ/დლ) სქ მაჩვენებელი I ჯგუფში ($248,4 \pm 39,1$ მგ/დლ) მაღალია 35,2%-ით, II ჯგუფში ($236,3 \pm 43,8$ მგ/დლ) 28,7%-ით, ხოლო III ჯგუფში ($226,7 \pm 36,9$ მგ/დლ) 23,5%-ით. ეს განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნოა ($P < 0,001$ სამივე ჯგუფში).



დსლქ მაჩვენებლების შედარებისას საკონტროლო ჯგუფის (109,6±34,6 მგ/დლ) მაჩვენებლებთან გამოვლინდა I ჯგუფში (177,2±41,8 მგ/დლ) 38%-ით, II ჯგუფში (158,9±36 მგ/დლ) 30%-ით,

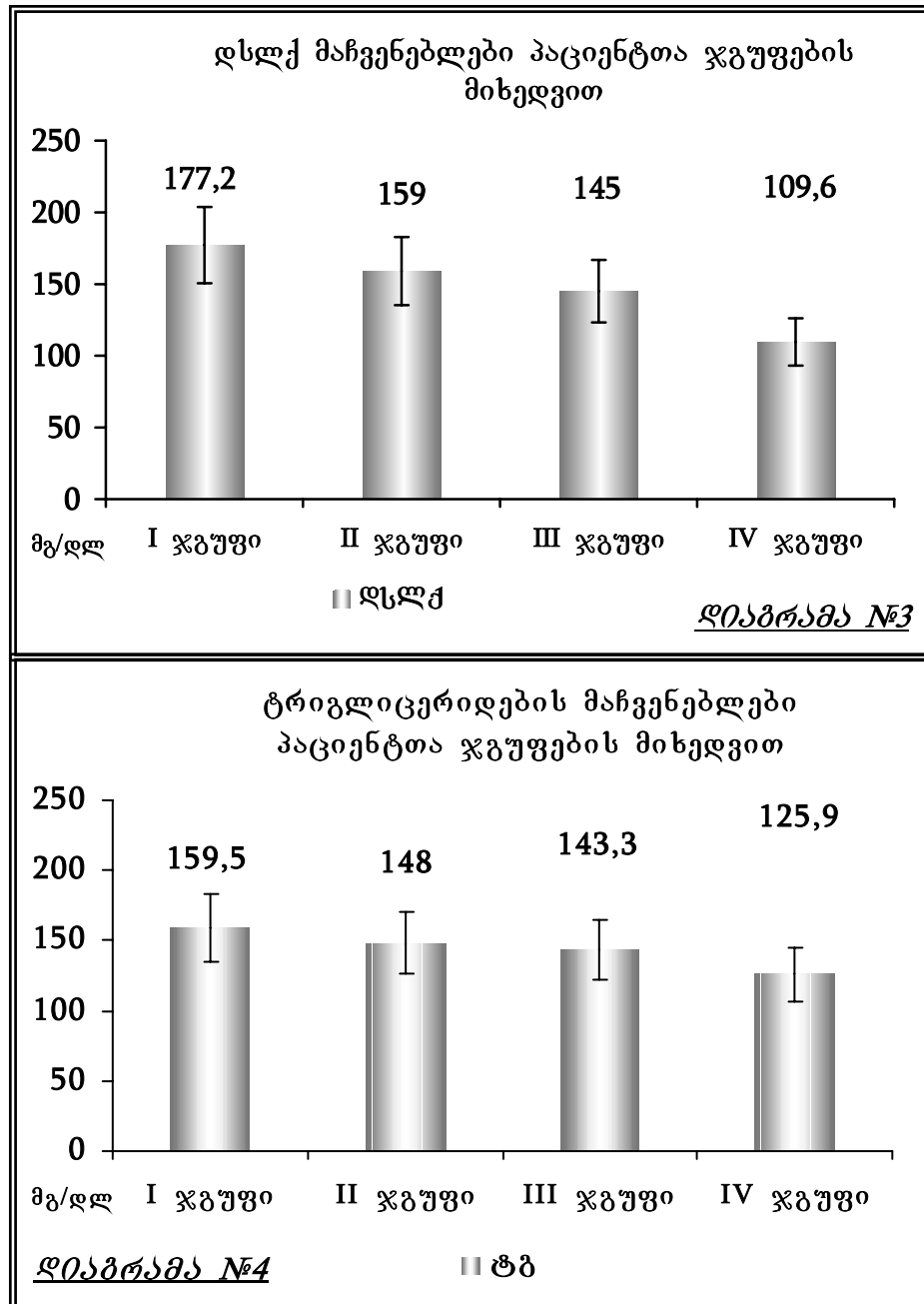
ცხრილი №2: ლიპიდური სპექტრის მაჩვენებლები ჯგუფების მიხედვით

	სქ (მგ/დლ)	დსლქ (მგ/დლ)	მსლქ (მგ/დლ)	ტბ (მგ/დლ)	აი
I ჯგუფი M±SD	248,4±39,1	177,2±41,8	44 ±9,4	159,5±64,8	4,7±1,7
II ჯგუფი M±SD	236,3±43,8	158,9±36	43±10,51	148±54,9	4,37±1,6
III ჯგუფი M±SD	226,7±36,9	145,2±41,6	49.69±9,7	143,3±23.36	4,1±1,8
IV ჯგუფი M±SD	183,5±36,2	109,6±34,6	51.4±9.3	125,9±37,8	2,9±1,1
p-I/II	ns	<0,05	ns	ns	ns
p-I/III	<0,05	<0,005	<0,05	ns	ns
p-I/IV	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p-II/III	ns	ns	ns	ns	ns
p-II/IV	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05	<0,001
p-III/IV	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05	<0,001

შენიშვნა: სქ-საერთო ქოლესტერინი, ტბ- ტრიგლიცერიდები, მსლქ-მ -მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინი, ღსლქ-ქ -დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინი, აი-ათეროგენობის ინდექსი, M-საშუალო, SD-სტანდარტული გადახრა. P-სარწმუნოების კოეფიციენტი, ns-სტატისტიკურად არასარწმუნო განსხვავება.

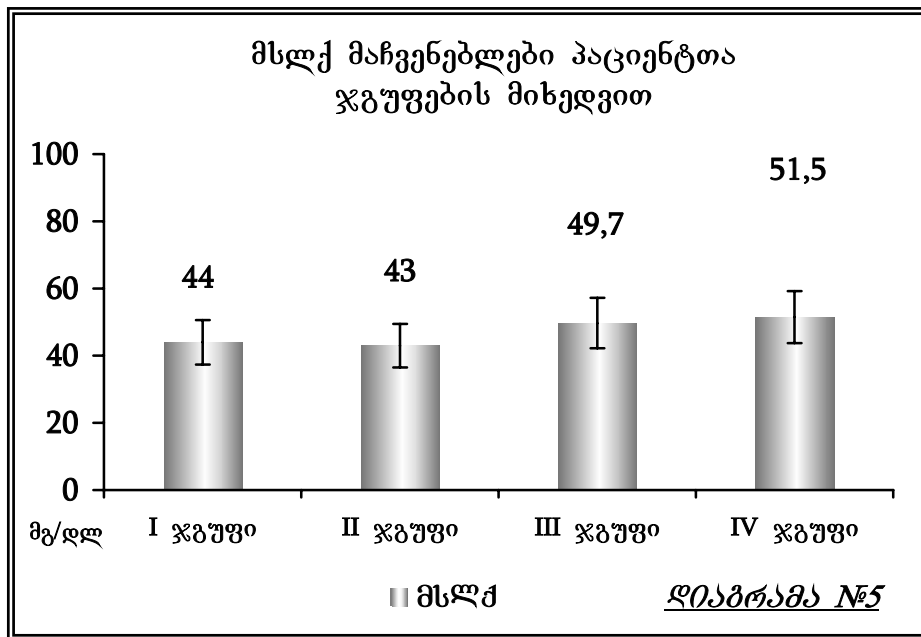
ხოლო III ჯგუფში (145,2±41,6 მგ/დლ) 25%-ით მაღალი მაჩვენებლები, რაც ასევე სტატისტიკურად სარწმუნოა (P<0,001, P<0,001, P<0,001 შესაბამისად).

მსლქ მაჩვენებლები საკონტროლო ჯგუფში (51,4±9,3 მგ/დლ) სარწმუნოდ მაღალია I (44 ±9,4 მგ/დლ), II (43±10,5 მგ/დლ) და III (49.69±9,7 მგ/დლ) ჯგუფებთან შედარებით (P<0,01, P<0,05, P<0,05 შესაბამისად).



ტბ მაჩვენებლები საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებლებთან შედარებით სარწმუნოდ მაღალია სამივე ჯგუფში, კერძოდ

საკონტროლოსთან შედარებით I ჯგუფში ტგ მაჩვენებელი მაღალია 21%-ით ($159,5 \pm 64,8$ მგ/დლ, $P < 0,001$), II ჯგუფში 14,9%-ით ($148 \pm 54,9$ მგ/დლ, $P < 0,05$), ხოლო მესამეში - 12,1 %-ით ($143,3 \pm 23,36$ მგ/დლ, $P < 0,05$).



თავად ცალკეული ჯგუფების ერთმანეთთან შედარებისას I და II ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება გამოვლინდა დსლქ მაჩვენებლებს შორის ($P < 0,05$), I და III ჯგუფების შედარებისას სქ ($P < 0,05$), დსლქ ($P < 0,005$), და მსლქ ($P < 0,05$), შორის, ხოლო II და III ჯგუფების შედარებისას სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება ლიპიდური სპექტრის მაჩვენებლებს შორის არ გამოვლენილა.

რაც შეეხება ქვეჯგუფებს Ia და Ib ქვეჯგუფებს შორის სარწმუნო განსხვავება გამოვლინდა სქ მაჩვენებელს შორის ($P < 0,01$), კერძოდ Ib ($260,5 \pm 34,7$ მგ/დლ) ქვეჯგუფში სქ დონე 8,25%-ით მაღალია Ia ქვეჯგუფის ($237,3 \pm 38,3$ მგ/დლ) დონესთან შედარებით. IIIb

ქვეჯგუფში სქ დონე ($234,5 \pm 36,5$ მგ/დლ) სარწმუნოდ მაღალია IIIა ქვეჯგუფის ($218,3 \pm 23$ მგ/დლ) დონესთან შედარებით ($P < 0,05$).

დსლქ მაჩვენებელი ქვეჯგუფებში წარმოდგენილია შემდეგი სახით Ia ქვეჯგუფი- $170,2 \pm 37,4$ მგ/დლ, Ib- $187,2 \pm 41,3$ - მგ/დლ, IIIა- $140,2 \pm 42,6$ -მგ/დლ, IIIბ- $150,6 \pm 42,5$ მგ/დლ. სარწმუნო განსხვავება ქვეჯგუფებში დსლქ მაჩვენებლის მიხედვით არ გამოვლინდა.

მსლქ მაჩვენებელი ქვეჯგუფებში წარმოდგენილია შემდეგი სახით Ia ქვეჯგუფი- $43,3 \pm 9,2$ მგ/დლ, Ib- $47 \pm 11,2$ - მგ/დლ, IIIა- $48,3 \pm 10,4$ - მგ/დლ, IIIბ- $52,1 \pm 10$ მგ/დლ. სარწმუნო განსხვავება ქვეჯგუფებში მსლქ მაჩვენებლის მიხედვით არ გამოვლინდა.

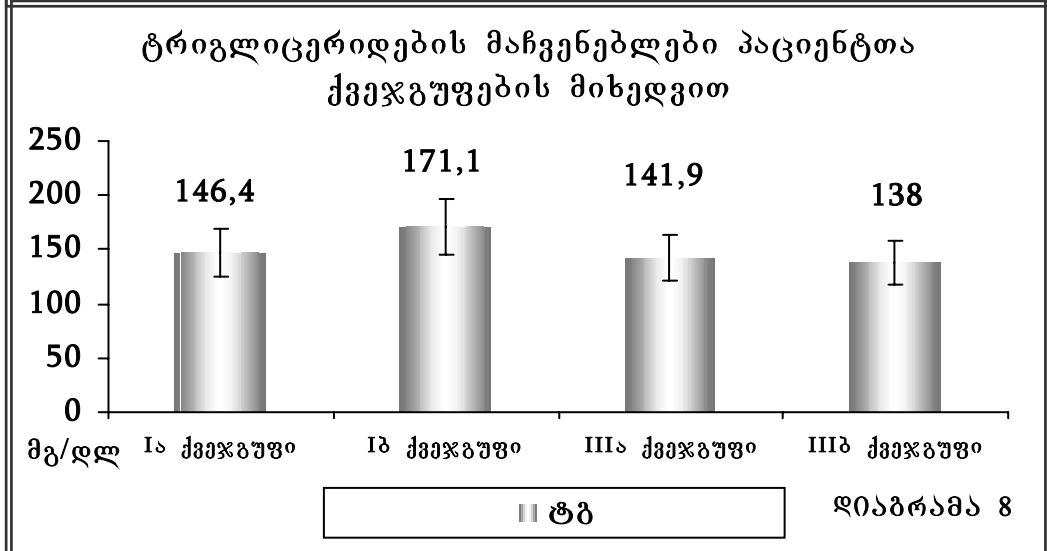
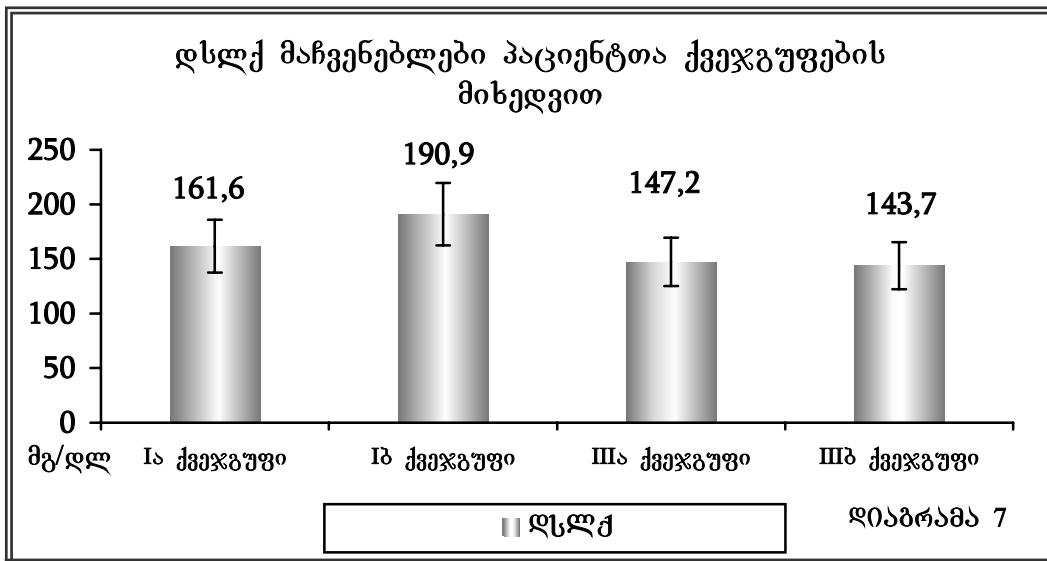
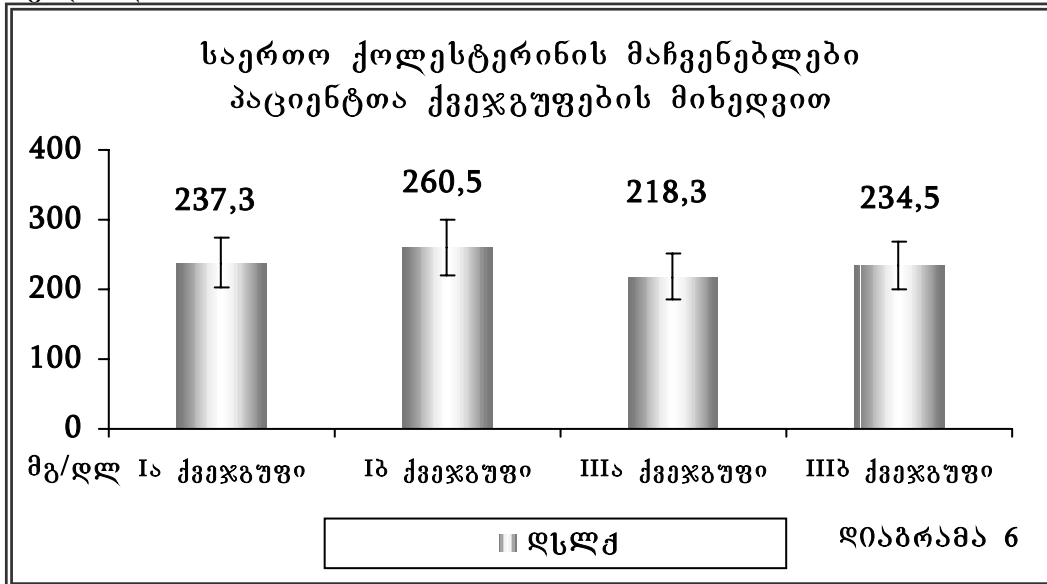
რაც შეეხება ტბ მაჩვენებელს, ისინი ქვეჯგუფებში

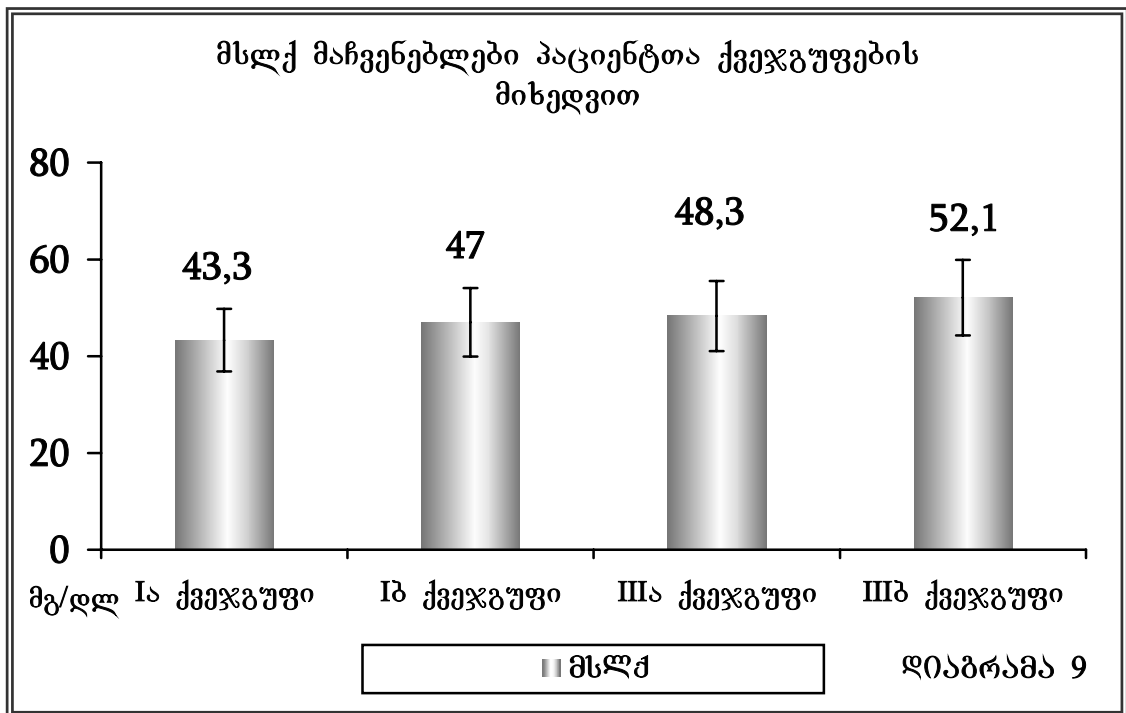
ცხრილი №3: ლიპიდური სპექტრის მაჩვენებლები ქვეჯგუფების მიხედვით

	სქ (მგ/დლ)	დსლქ (მგ/დლ)	მსლქ (მგ/დლ)	ტბ (მგ/დლ)	აი
Iა ქვეჯგუფი M±SD	237,3±38,3	170,2±37,4	43,3±9,2	146,4±78,9	5±2
Iბ ქვეჯგუფი M±SD	260,5±34,7	187,2±41,3	47±11,2	171,1±48	4,5±1,5
p-Iა/Iბ	<0,01	ns	ns	ns	ns
IIIა ქვეჯგუფი M±SD	218,3±23	140,2±42,6	48,3±10,4	141,9±16,3	3,9±1,4
IIIბ ქვეჯგუფი M±SD	234,5±36,5	150,6±42,5	52,1±10	138±33,1	4,1±1,2
p-IIIა/IIIბ	<0,05	ns	ns	ns	ns

შენიშვნა: სქ-საერთო ქოლესტერინი, ტბ- ტრიგლიცერიდები, მსლქ-ქ -მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინი, დსლქ-ქ -დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინი, აი -ათეროგენობის ინდექსი, M -საშუალო, SD- სტანდარტული გადახრა. P-სარწმუნოების კოეფიციენტი, ns-სტატისტიკურად არასარწმუნო განსხვავება.

წარმოდგენილია შემდეგი სახით Ia ქვეჯგუფი- $146,4 \pm 78,9$ მგ/დლ, Ib- $171,1 \pm 48$ - მგ/დლ, IIIa- $141,9 \pm 16,3$ -მგ/დლ, IIIb- $138 \pm 33,1$ მგ/დლ. სარწმუნო განსხვავება ქვეჯგუფებში არც ტბ მაჩვენებლის მიხედვით გამოვლინდა.





ანთების მარკერები

როგორც თანამედროვე კვლევის შედეგები ამტკიცებს, ანთებითი ცილები და ელს გიდ გამწვავების მნიშვნელოვან პროგნოზულ მარკერებად ითვლება (Erikssen G., et al 2000; Isahwarlal et al. 2004). მათგან ჩვენ გამოვიკვლიეთ C რეაქტიული ცილა, ფიბრინოგენი და ერითროციტების დაღეჭვის სიჩქარე.

ანთების მარკერების პარამეტრები ჯგუფებისა და ქვეჯგუფების მიხედვით მოცემულია ცხრილში №4 და №5.

ანთების მარკერების შესწავლისას გამოვლინდა, რომ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (2.6 ± 1.2 მგ/დლ) CRP მაჩვენებელი I (8.1 ± 2.3 მგ/დლ) ჯგუფში 67%-ით მაღალია, II ჯგუფში (6.5 ± 2.9 მგ/დლ) 60%-ით, ხოლო III-ში (4.7 ± 2.3 მგ/დლ) 41%-ით. ეს განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნოა ($p < 0.005$, $p < 0.01$, $p < 0.05$ შესაბამისად). ხოლო ებ მაჩვენებლების შედარებისას საკონტროლო ჯგუფის

(344,8±84,3 გ/ლ) მაჩვენებლებთან გამოვლინდა, რომ I ჯგუფში ეს მაჩვენებელი 29%-ით მაღალია (486,8±116,1 გ/დლ), II ჯგუფში 16 %-ით (411.8±107.2 გ/დლ), ხოლო მესამეში 15%-ით საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. რაც სტატისტიკურადაც სარწმუნოა (p<0,005, p<0,01, p<0,05 შესაბამისად). ეღს საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით I ჯგუფში 39%-ით მაღალია, რაც სტატისტიკურად სარწმუნოა (p<0,005)

ცხრილი №4: ანთების მარკერების მაჩვენებლები ჯგუფების მიხედვით

	ფბ (გ/ლ)	CRP (მგ/დლ)	ეღს (მმ/სთ)	IgG (index)
I ჯგუფი M±SD	486,8±116,1	8,1±2,3	20.3±12.5	1,7±0,52
II ჯგუფი M±SD	411.8±107.2	6,5±2,9	13,2±8,3	0,74±0,23
III ჯგუფი M±SD	406.7±89.7	4,7±2,3	15.8±9,5	1,8±0,37
IV ჯგუფი M±SD	344,8±84,3	2.6±1,2	12.3±4,2	0,64±0,35
p-I/II	<0,001	<0,05	<0,05	<0,005
p-I/III	<0,01	<0,01	<0,01	ns
p-I/IV	<0,005	<0,005	<0,005	<0,001
p-II/III	ns	ns	ns	<0,005
p-II/IV	<0,01	<0,01	ns	ns
p-III/IV	<0,05	<0,05	ns	<0,001

შენიშვნა: CRP-C რეაქტიული ცილა, ფბ-ფიბრინოგენი, ეღს- ერითროციტების დაღეკვის სიხარე, M -საშუალო, SD- სტანდარტული გადახრა. P- სარწმუნოების კოეფიციენტი, ns-სტატისტიკურად არასარწმუნო განსხვავება.

IgG მაჩვენებელი I ჯგუფში ($1,7\pm 0,52$) სარწმუნოდ მაღალია II ($0,74\pm 0,23$, $P<0,005$) და IV ჯგუფებთან ($0,64\pm 0,35$, $P<0,001$) შედარებით, ასევე მესამე ჯგუფში ($1,8\pm 0,37$) ეს მაჩვენებელი სარწმუნოდ მაღალია II და IV ჯგუფის მაჩვენებლებთან შედარებით ($P<0,005$, $P<0,001$ შესაბამისად).

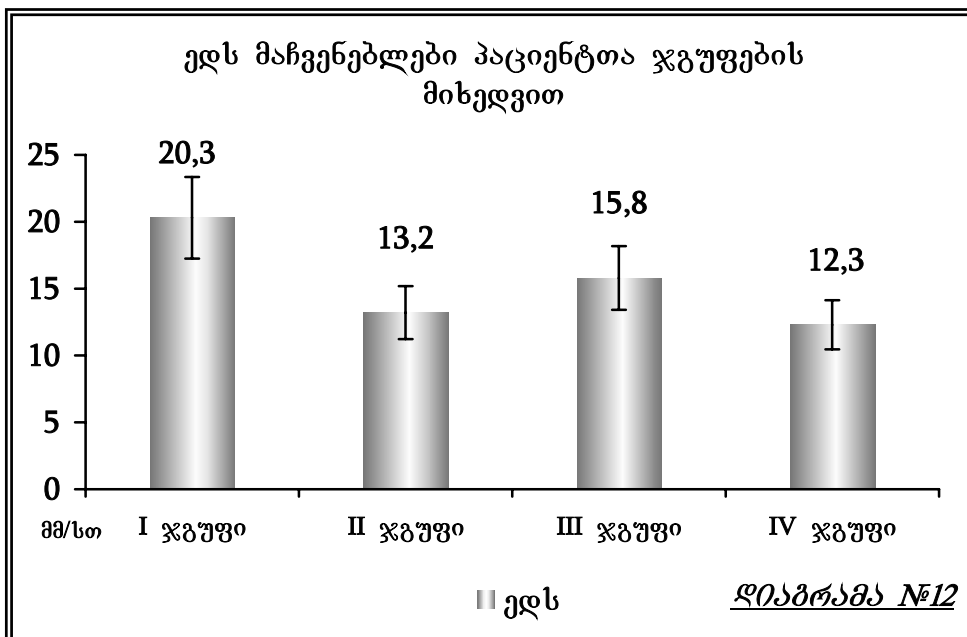
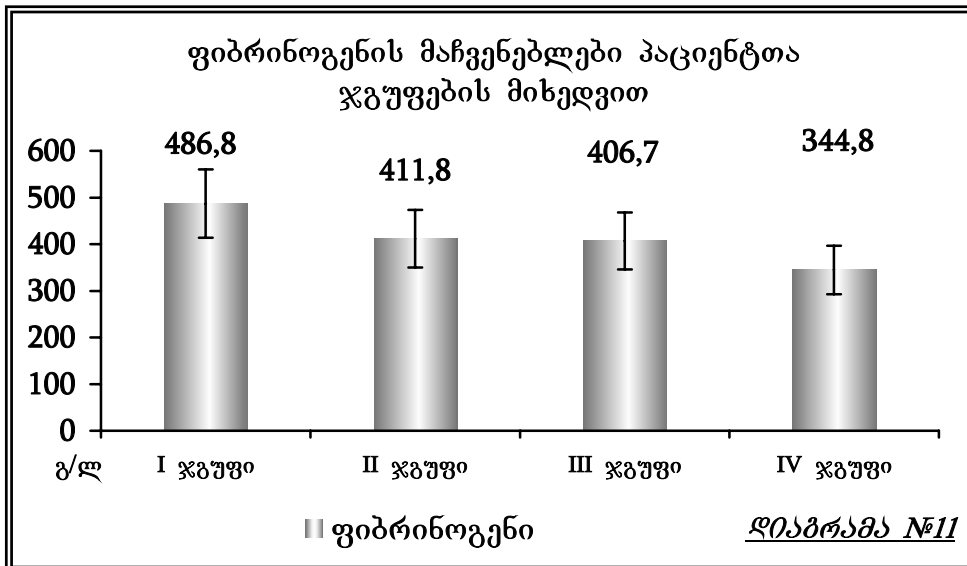
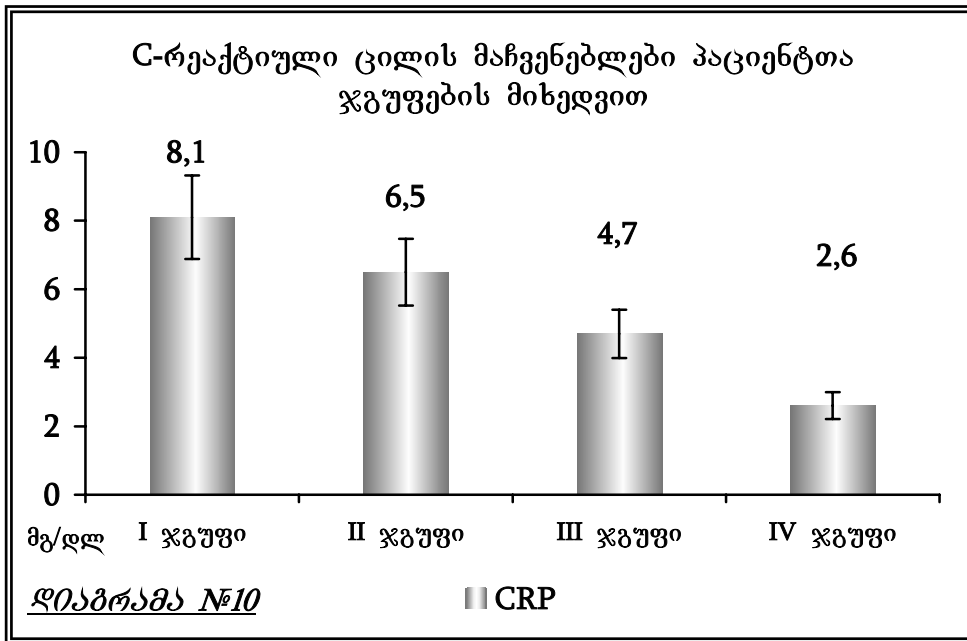
ცალკეული ჯგუფების ერთმანეთთან შედარებისას: I და II ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა გამოვლინდა CRP ($p<0,05$), ფბ ($p<0,001$) და ედს ($p<0,05$) შორის. I და III ჯგუფების შედარებისას სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა დაფიქსირდა CRP ($p<0,01$), ფბ ($p<0,01$) და ედს ($p<0,01$) შორის.

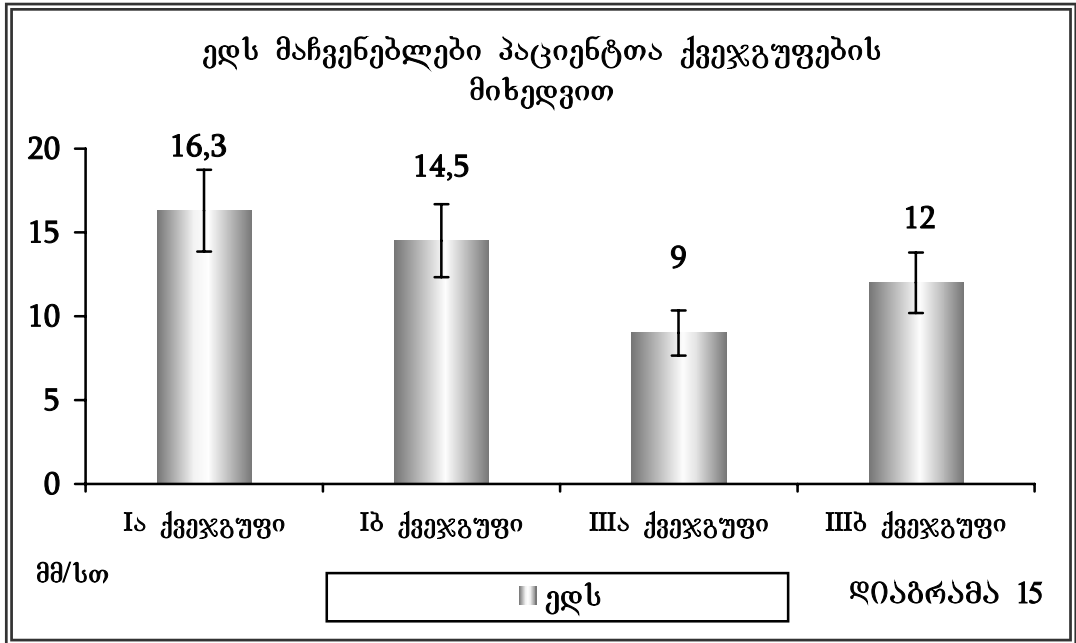
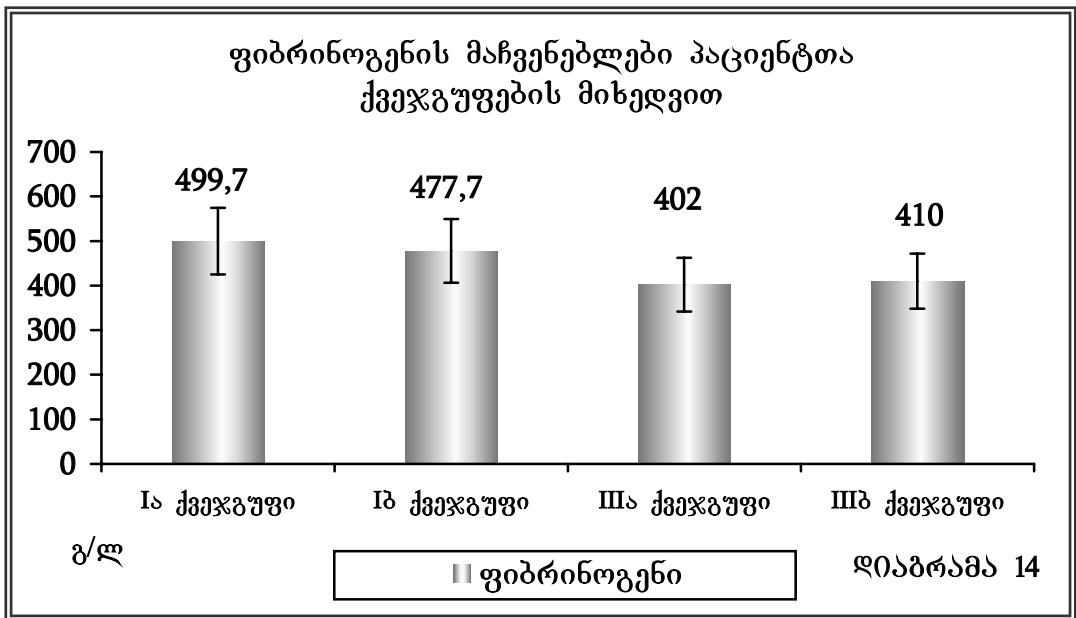
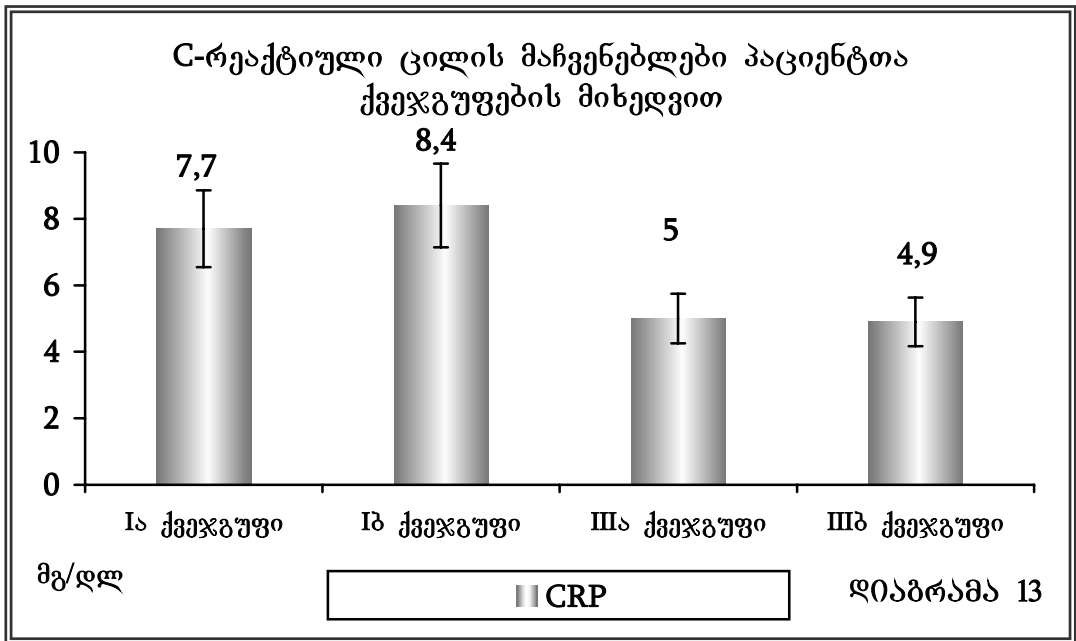
რაც შეეხება ქვეჯგუფებს, Ia და Ib, IIIa და IIIb ქვეჯგუფებს შორის ამ პარამეტრების მიხედვით სტატისტიკური სხვაობა არ გამოვლენილა.

ცხრილი №5: ანთებითი მარკერების მაჩვენებლები ქვეჯგუფების მიხედვით

	ფბ (გ/ლ)	CRP (მგ/დლ)	ედს (მმ/სთ)	IgG (index)
Iა ქვეჯგუფი M±SD	499,7±121,8	7,7±2,5	16,3±2,5	1,74±0,59
Iბ ქვეჯგუფი M±SD	477,7±113,5	8,4±1,9	14,5±5,6	1,66±0,45
p-Iა/Iბ	ns	ns	ns	ns
IIIა ქვეჯგუფი M±SD	402±62,5	5±2,5	9±3,2	1,72±0,32
IIIბ ქვეჯგუფი M±SD	410±62,3	4,9±1,3	12±2,3	1,84±0,45
p-IIIა/IIIბ	ns	ns	ns	ns

შენიშვნა: CRP-C რეაქტიული ცილა, ფბ-ფიბრინოგენი, ედს- ერითროციტების დაღვევის სიჩქარე, M-საშუალო, SD- სტანდარტული გადახრა. P-სარწმუნოების კოეფიციენტი, ns-სტატისტიკურად არასარწმუნო განსხვავება.





ინფიცირებული გიდ პაციენტების მკურნალობის შედეგები

მკურნალობის შედეგები მოცემულია ცხრილში №6 და №7

მკურნალობის შემდგომ H.Pylori ერადიკაცია აღინიშნა 76,4%-ში ხოლო C.Pneumoniae კი 74,3%-ში, რაც დადასტურდა ანტისხეულების ტიტრის ნორმამდე დაქვეითებით.

როგორც ცხრილიდან ჩანს ჩატარებული მკურნალობის შედეგად სამივე ქვეჯგუფში სარწმუნოდ შემცირდა სქ რაოდენობა, კერძოდ A ქვეჯგუფში 248,4 მგ/დლ-დან 183,3 მგ/დლ-მდე ($p<0,01$). Iბ ქვეჯგუფში 208,5 მგ/დლ-მდე ($p<0,05$), ხოლო Iგ ქვეჯგუფში 173,1 მგ/დლ-მდე ($p<0,001$), შესაბამისად სტატინებით მკურნალობისას სქ დაიკლო 26%-ით, ანტიბიოტიკებით მკურნალობისას 16%-ით და კომბინირებული მკურნალობის დროს 30%-ით.

ცხრილი 6: ლიპიდური სპექტრის მაჩვენებლები მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ

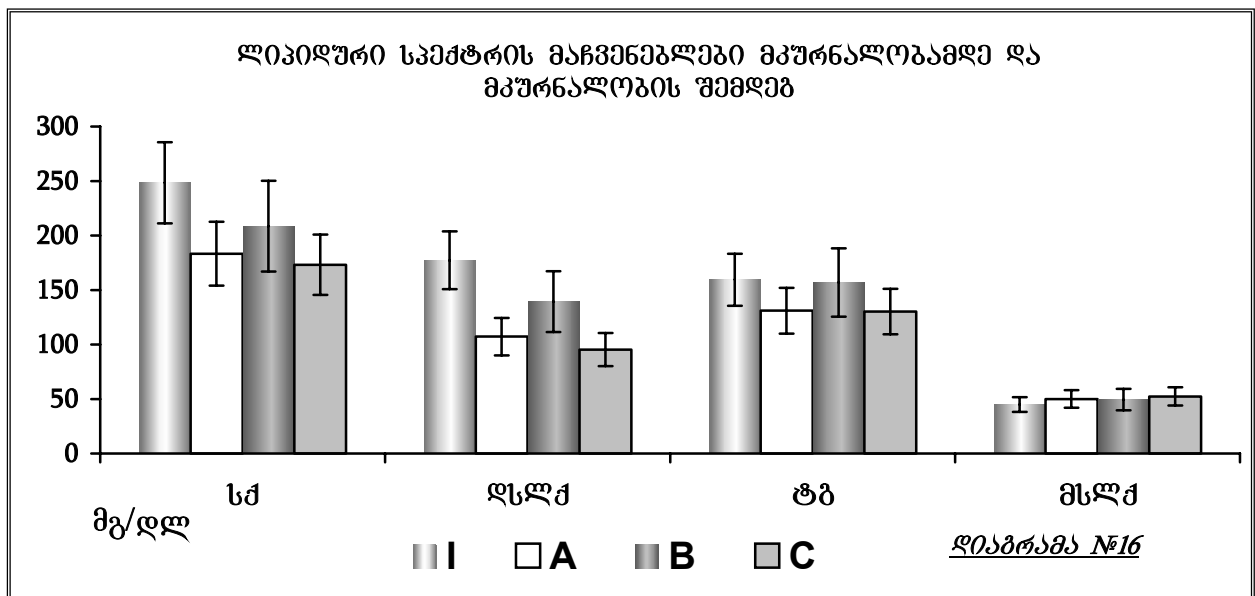
	სქ (მგ/დლ)	დსლ-ქ (მგ/დლ)	ტბ (მგ/დლ)	მსლ-ქ (მგ/დლ)
I ჯგუფი მკურნალობამდე	248,4±39,1	177,2±41,8	159,5±64,8	44 ±9,4
A ქვეჯგუფი მკურნალობა სტატინებით	183,3±25	107,2±13,4	131±34,4	50 ±14
B ქვეჯგუფი მკურნალობა ანტიბიოტიკებით	208,5±15	139,3±31	146,9±30	49,4±8,9
C ქვეჯგუფი მკურნალობა სტატინებით და ანტიბიოტიკებით	173,1±18	95,4±13	130,1±35	52,3±11,1
P* I/A	0.01	0.01	na	na
P** I/ B	0.05	0,05	na	na
P*** I/ C	0.001	0.001	na	na

შენიშვნა: სქ-საერთო ქოლესტერინი, ტბ- ტრიგლიცერიდები, მსლ-ქ –მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინი, დსლ-ქ –დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინი, CRP- C-რეაქტიული ცილა, შბ-ფიბრინოგენი, M - საშუალო, SD- სტანდარტული გადახრა. P-სარწმუნოების კოეფიციენტი

ცხრილი 7: ანთების მარკერების მაჩვენებლები მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ

	ზბ (ბ/ლ)	CRP (მგ/ლ)	ელს (მმ/სთ)	IgG (index)
I ჯგუფი მკურნალობამდე	486,8±116	8,1±2,3	15,1±10,5	1,7±0,52
A ქვეჯგუფი მკურნალობა სტატინებით	410±60	6,2±1,9	12,3±9,8	1,5 ±0,43
B ქვეჯგუფი მკურნალობა ანტიბიოტიკებით	420±50	6,8±2,1	10,3±7,8	0,7±0,22
C ქვეჯგუფი მკურნალობა სტატინებით და ანტიბიოტიკებით	350±70	5,6±1,62	7,5±4,2	0,6±0,31
P* I/A	0.01	0.05	ns	ns
P** I/ B	ns	ns	ns	0.01
P*** I/ C	0.001	0.01	0.05	0.01

შენიშვნა: CRP-C რეაქტიული ცილა, ფი-ფიბრინოგენი, ელს- ერთროციტების დალექვის სიჩქარე, M -საშუალო, SD- სტანდარტული გადახრა. P- სარწმუნოების კოეფიციენტი, ns-სტატისტიკურად არასარწმუნო განსხვავება.



სამივე ქვეჯგუფში დსლქის კონცენტრაცია სარწმუნოდ შემცირდა, კერძოდ A ქვეჯგუფში 34%-($p<0,01$), B ქვეჯგუფში 21% ($p<0,05$) და C ქვეჯგუფში 40% ($p<0,001$).

სამივე ქვეჯგუფში აღინიშნა მსლქ რაოდენობის მატების ტენდენცია, თუმცა სტატისტიკურად სარწმუნოდ ამ მაჩვენებელს არცერთ ჯგუფში არ მოუმატია.

მკურნალობის შემდეგ ანთებითი მარკერების კონცენტრაცია შემცირდა. ამასთან ფიბრინოგენმა სარწმუნოდ დაიკლო A ქვეჯგუფში 486.8 გ/ლ-დან 410 გ/ლ -მდე ($p<0,001$) და Iგ ქვეჯგუფში 486.8 გ/ლ -დან 350 გ/ლ -მდე ($p<0,01$).

CRP A ქვეჯგუფში დაიკლო 19 %-ით ($p<0,05$), ხოლო B ქვეჯგუფში 26%-ით ($p<0,01$).

IV. განხილვა

ათეროსკლეროზმა, როგორც ტერმინმა ათწლეულების განმავლობაში შინაარსობრივად მთელი რიგი ცვლილებები განიცადა.

Marchard-მა პირველად განსაზღვრა ათეროსკლეროზი, როგორც პათოფიზიოლოგიური ცვლილებების ერთიანობა და გამოყო მისი ორი ძირითადი მახასიათებელი: ცხიმოვანი ნივთიერებების დაგროვება და არტერიის შიგნითა შრის-ინტიმას სკლეროზი. არტერიის კედელზე განვითარებული ცვლილებები აღწერილია მორგანისა და კრუველიეს მიერ ჯერ კიდევ 200 წლის წინ.

ათეროსკლეროზის ქოლესტერინულმა თეორიამ, რომელიც გასულ საუკუნეში ანიჩკოვის მიერ იქნა მოწოდებული, დროის გამოცდას კარგად გაუძლო. ა.მიასნიკოვი თვლიდა, რომ ათეროსკლეროზი ლიპიდურ-ცხიმოვანი ცვლის ვისცერულ-კორტიკული რეგულაციის მოშლით მიმდინარე სისტემური დაზიანებაა.

ე. ჩაზოვმა მნიშვნელოვნად გააფართოვა ათეროსკლეროზის არსი, კერძოდ დაადგინა, რომ ათეროსკლეროზი ვითარდება სისხლძარღვთა კედელზე მიმდინარე ბიოქიმიური და

ბიოფიზიკური პროცესების შედეგად (დისლიპიდემია, თრომბოზოგენური ფუნქციის მოშლა)

გასული საუკუნის 90-იანი წლების ბოლოს ქოლესტერინულ თეორიას სხვა მოსაზრებებიც დაუპირისპირდა. ვ.ტიტოვის შრომების მიხედვით ათეროსკლეროზის პათოგენეზის საფუძველს წარმოადგენს ბიოქიმიური პროცესები- პოლიენური ცხიმოვანი მჟავების აქტიური ტრანსპორტის ენდოგენური ბლოკადა.

როსის მიხედვით ათეროსკლეროზი ანთებითი დაავადებაა და მის განვითარებაში და გართულებაში მნიშვნელოვანია ანთებითი რეაქცია, რომელიც მიმდინარეობს როგორც ლოკალურად, ფოლაქში, ასევე სისტემურად. ამასთან მან კვლავ წინა პლანზე დააყენა ინფექციური აგენტების, როგორც ათეროსკლეროზის ეთიო-პათოგენეზის ერთ-ერთი რგოლის, საკითხი.

ინფექციური აგენტების ათეროსკლეროზის პროცესში მონაწილეობა ჯერ კიდევ 1859 წელს ივარაუდა ვირხოვმა. მას შემდეგ 100 წლის განმავლობაში მეცნიერები ცდილობდნენ ათეროსკლეროზთან მრავალი ინფექციური აგენტი დაეკავშირებინათ, როგორცაა *Salmonella Tiphi*, სტრეპტოკოკი, ციტომეგალოვირუსი, მიკოპლაზმა, ქლამიდია, ჰელიკობაქტერი და ა.შ. მეცნიერებმა დაადგინეს, რომ არსებობს კავშირი ქრონიკულ დენტალურ ინფექციასა და ათეროსკლეროზს შორის. XX

საუკუნის 70-იანი წლების ბოლოს გამოქვეყნდა მონაცემები, რომ ვირუსული ინფექცია იწვევდა ათეროსკლეროზს წიწილებში (მარეკის დაავადების დროს) (Fabricant C.G., Fabricant J., Litrenta M.M. et al. Viruses induced atherosclerosis. J Exp Med 1978;148:335-340.)

გიდ და ბაქტერიულ ინფექციას შორის ურთიერთკავშირზე ინტერესი გაცხოველდა მას შემდეგ, რაც ეპიდემიური ქლამიდიოზის შემდეგ (სიეტლი (1967), ფინეთი (1978)) აღინიშნა გიდ ავადობის მატება.

როგორც ცნობილია დისლიპიდემიას დიდ მნიშვნელობა აქვს ათეროსკლეროზის განვითარებასა და გამწვავებაში. მრავალი კლინიკური და ექსპერიმენტული კვლევით (Schwenke DC et al. 1989; Tsimikas S et al. 2000; Waddington EI, et al. 2003) დადასტურებულია კავშირი ლიპიდური ჰომეოსტაზის დარღვევასა და ათეროსკლეროზის განვითარებას შორის. აგრეთვე გამოვლენილია კავშირი გიდ განვითარების სხვა რისკ ფაქტორებსა (თამბაქოს მოხმარება, ასაკი, სიმსუქნე, შაქრიანი დიაბეტი) და ლიპიდური სპექტრის ცვლილებებს შორის. სწორედ ამან განაპირობა ლიპიდური სპექტრის ცვლილებების შესწავლა და მათი კავშირის დადგენა ათეროსკლეროზის გამწვავების მარკერებთან გიდ სხვადასხვა ჯგუფებში.

საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ყველა სხვა ჯგუფში ათეროგენული ლიპიდური სპექტრის მაღალი მაჩვენებელი დაკავშირებულია ზემოთხამოთვლილ ჯგუფებში ლიპიდური ცვლის დარღვევასთან, რომელიც დამახასიათებელია ათეროსკლეროზისა და მისი ერთ-ერთი კლინიკური გამოვლინების- გიდ-სთვის.

დღეისთვის ავტორთა უმრავლესობა ათეროსკლეროზს განიხილავს, როგორც ანთებას (Ross, 1995, 1999), როგორც ერთ-ასევე მეორე პროცესში მონაწილეობს ფაშარი შემაერთ ქსოვილოვანი სისტემის კომპონენტები: ენდოთელური და გლუკუნთოვანი უჯრედები, ფიბრობლასტები, მონოციტები და მაკროფაგები, ნეიტროფილები, თრომბოციტები და ნაკლები ხარისხით T და B ლიმფოციტები (Титов 1999), კლინიკურად, როგორც ანთების სინდრომი, ასევე ათეროსკლეროზი მიმდინარეობს ხანგრძლივი დროის განმავლობაში, პერიოდული რემისიებით. სწორედ ქრონიკულ ანთებასთანაა დაკავშირებული დისლიპოპროტეინემია, რომელიც ასე დამახასიათებელია ათეროსკლეროზისთვის. ქრონიკული ანთების დროს სისხლში კლებულობს ზოგიერთი ფერმენტის აქტიობა (ლექციტინ-ქოლესტერინ აცილ ტრანსფერაზა, პარაოქსონაზა და სხვ.), რომლებიც მონაწილეობენ ქოლესტეროლის ტრანსპორტსა და მის ესთერიფიკაციის პროცესში, ირღვევა დსლქ მოლეკულაში ტრიგლიცერიდებისა და ქოლესტეროლის თანაფარდობა, რღვევა

დსლქ მოლეკულის კონფორმაცია. სწორედ ამიტომ იგი ვეღარ უერთდება ჰეპატოციტის მემბრანაზე არსებულ დსლქ (Apo-B100 რეცეპტორი) რეცეპტორს, აღარ შთაინთქმება მის მიერ და ხდება მისი დაგროვება სისხლში. რაც განაპირობებს მათ დაჟანგვას ნეიტროფილების მიერ, დაჟანგული ანუ მოდიფიცირებული დსლქ შთანთქმა ხდება მაკროფაგების მიერ, რაც განაპირობებს ქაფიანი უჯრედების წარმოქმნას, რომელიც ათეროსკლეროზული ფოლაქის მნიშვნელოვანი შემადგენელი ნაწილია.

მნიშვნელოვანია ინფექციური აგენტის როლი დისლიპოპროტეინემიის პროცესში, ჩვენს მიერ შესწავლილი ორივე მიკროორგანიზმი იწვევს ქრონიკულ ანთებას და ზემოთგანხილული მექანიზმით - დისლიპოპროტეინემიას, ამასთან მიკროორგანიზმის (როგორც ჰელიკობაქტერის ასევე ქლამიდიის) უჯრედულ კედელში არის ლიპოპოლისაქარიდი (ლპს), რომელსაც აქვს უნარი შეუერთდეს ლიპოპროტეინებს, ანუ ლიპოპროტეინები და ქილომიკრონები წარმოადგენენ ბაქტერიული ლპს გამანეიტრალებელ სუბსტრატს. ლპს ლიპოპროტეინთან შეერთების შედეგად იცვლება დსლქ კონფიგურაცია, რის გამოც მას აღარ გააჩნია აფინურობა დსლქ რეცეპტორის მიმართ, შედეგად აღინიშნება დსლქ+ლპს დაგროვება სისხლში, ხოლო ეს სუბსტრატი შთაინთქმება მაკროფაგის მიერ, შემდგომში ქაფიანი უჯრედების წარმოქმნით. სწორედ

ზემოთაღნიშნული მექანიზმებით შეიძლება აიხსნას დსლქ სარწმუნო მომატება I ჯგუფში II-თან შედარებით.

III ჯგუფის (ინფექცია გიდ გარეშე) პაციენტებში IV-სთან (პრაქტიკულად ჯანმრთელი) შედარებით მაღალია სქ, დსლქ, და მსლქ მაჩვენებლები, რაც განპირობებულია III ჯგუფის პაციენტებში ინფექციის არსებობით, რომელიც განაპირობებს ქრონიკული ანთებითი პროცესის განვითარებას. სწორედ ამაზე მეტყველებს დადებითი კორელაციური კავშირი ანტისხეულების ტიტრსა და დსლქ-ს შორის ($r=0,52$).

ჩვენი მონაცემების მიხედვით Ib (ჰელიკობაქტერიით ინფიცირებული გიდ პაციენტები) ქვეჯგუფში სარწმუნოდ მაღალია სქ მაჩვენებელი Ia (ქლამიდიით ინფიცირებული გიდ პაციენტები) ქვეჯგუფთან შედარებით, რაც სავარაუდოდ გამოწვეულია ჰელიკობაქტერის, როგორც ინფექციური აგენტის, ბუნებით. ცნობილია, რომ HP გრამუარყოფითი ბაქტერიაა, რომელსაც გააჩნია შემდეგი ანტიგენები: უჯრედის კედლის ლიპოპოლოსაქარიდი, სპეციფიური წყალში ხსნადი ცილა, ურეაზა, Cag-A ცილა, Vac-A ციტოტოქსინი. ამათგან მნიშვნელოვანია Cag-A ცილა, რომელიც ზრდის ენდოთელის მიერ ადჰეზიური მოლეკულის ELAM-1-ის ექსპრესიას, რის გამოც უფრო მეტად ხდება კუჭის ლორწოვანი გარსის მოთესვა ამ გამომწვევით. ჰელიკობაქტერის ლორწოვან

გარსზე ადჰეზიის შედეგად ხდება კუჭის ეპითელური უჯრედების მიერ პროტეინკინაზების გაძლიერებული სეკრეცია (ERK, p38, JNK). ეს თავის მხრივ ზრდის ბირთვული ტრანსკრიფციის ფაქტორების ექსპრესიას კუჭის ლორწოვანი გარსის უჯრედებში. სწორედ ეს პროტეინკინაზები მონაწილეობენ გენების ექსპრესიის რეგულაციაში, რომელიც შემდგომ იწვევს პროლიფერაციას, დიფერენცაციას და უჯრედის აპოპტოზს, გარდა ამისა ისინი მონაწილეობენ ორგანიზმის მიერ ანთებითი პასუხის ფორმირებაში. ანთებითი პასუხში მონაწილეობს p38 და JNK პროტეინკინაზები, რომლებიც აქტივირდებიან ძირითადად მხოლოდ Cag-A შტამებით ინფიცირებისას, რაც განაპირობებს კიდევ გამოხატული ანთებითი რეაქციის განვითარებას. ძირითადი პროანთებითი ციტოკინია ილ-8 და ნეიტროფილების აქტივაციის ფაქტორი, რომლებიც სინთეზირდებიან ეპითელური უჯრედების მიერ. ამ ციტოკინების განსაკუთრებით მაღალი კონცენტრაცია აღინიშნება სწორედ Cag-A შტამებით ინფიცირებისას. სწორედ ეს ციტოკინები განაპირობებენ მაკროფაგების და ლეიკოციტების ქემოტაქსის და საწყისია იმ კასკადისა, რომელიც განაპირობებს სხვადასხვა ციტოკინის სეკრეციას. აღსანიშნავია, რომ ჰელიკობაქტერის შტამების 50-60 % - ს გააჩნია Cag-A გენი. ამასთან ამ გენის პროდუქტს გააჩნია ჯვარედინი რეაქტიულობა სისხლძარღვთა კედლის ანტიგენის

მიმართ, რაც განაპირობებს აუტოიმუნური რეაქციის ჩამოყალიბებას, დიდი რაოდენობით ციტოკინების (ილ-1, ილ-6, ინტერფერონ- α) პროდუქციას, რომელიც თავის მხრივ მოქმედებს ლიპიდურ ცვლაზე, იწვევს რა ადიპოზური ქსოვილში ლიპოპროტეინ ლიპაზის აქტივაციას, ღვიძლში ცხიმოვანი მჟავების სინთეზის გაძლიერებას რაც თავის მხრივ ჰიპერლიპიდემიას იწვევს. სწორედ ზემოთ ჩამოთვლილ მიზეზთა გამო აღინიშნება როგორც მხოლოდ გიდ ასევე მხოლოდ ინფექციის ჯგუფებში ლიპიდური სპექტრის პარამეტრების სარმუნოდ მაღალი მაჩვენებლები საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, ხოლო გიდ+ინფექციის ჯგუფში ამ ორი მიზეზის ზედდება განაპირობებს დისლიპიდემიის უფრო მეტად გამოხატულ ხარისხს.

ხოლო ქლამიდიური ინფექციის შემთხვევაში მნიშვნელოვანია ქლამიდიური სითბური შოკის ცილა 60, რომელიც ძირითადად გროვდება ათეროსკლეროზულ ფოლაქში და განაპირობებს მაკროფაგების მიერ მატრიცული მეტალოპროტეინაზების გამოყოფას, რაც იწვევს ფოლაქის საბურავის გათხელებას და მის დესტაბილიზაციას. ამასთან ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ქლამიდია უშუალოდ იწვევს დსლქ პეროქსიდაციას და

მაკროფაგებთან ურთიერთქმედების შედეგად ქაფიანი უჯრედების წარმოქმნას.

შემდგომ Miller et al და Netea-მ დაადგინეს, რომ ცპ-ით ინფიცირებული მაკროფაგები გამოყოფენ დიდი რაოდენობით ციტოკინებს TNF-a , ილ1, ილ-6, მაკროფაგების ანთებითი პროტეინი 1 (MCP-1), და ილ 12, ეს უკანასკნელი იწვევს ფოლაქის სტაბილიზაციის შემცირებას.

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ინფიცირებული მაკროფაგებიდან ხდება ილ-10-ის გამოყოფა, რის შედეგადაც ფერხდება მაკროფაგების აპოპტოზი, ეს უკანასკნელი კი ინფექციის პერსისტირებას განაპირობებს. ამრიგად ინფექციური პროცესის შედეგად განვითარებული ანთება იწვევს სისხლში დისლიპიდემიის ათეროგენული ტიპის განვითარებას, და ამგვარად ინფექცია მონაწილეობს ათეროსკლეროზის ეტიოლოგენეზში, ამასთან ინფექციის შედეგად განვითარებული ანთების მწვავე ფაზის ცილების და ინფექციური აგენტის უშუალო ზემოქმედების შედეგად აღინიშნება ფოლაქის დესტაბილიზაცია და მწვავე კორონარული სინდრომის განვითარება. ამასთან ჰელიკობაქტერიული ინფექციის შედეგად აღინიშნება ლიპიდური სპექტრის უფრო მეტად გამოხატული ათეროგენული ცვლილება, ვიდრე ქლამიდიური ინფექციის დროს,

რაც ჩვენი აზრით ჰელიკობაქტერის Cag A შტამებთანაა დაკავშირებული, რის გამოც ანთებითი რეაქცია უფრო მძაფრად მიმდინარეობს [102].

ბოლო პერიოდის კვლევებში ნათლად ჩანს ანთებითი ცილების მნიშვნელოვანი როლი მწვავე კორონარული სინდრომის ჩამოყალიბებაში. მაგალითად გიდ დროს აღინიშნება CRP და ფიბრინოგენის დონის მომატება სისხლის პლაზმაში, რომელიც კორელაციაშია ათეროსკლეროზის სიმძიმესთან. როგორც აღნიშნავს Davies MJ. et al. (1990) გიდ ისეთი საშიში გართულებები, როგორცაა თრომბოზი, მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტი და სხვა, ძირითადად გამოწვეულია ათეროსკლეროზული ფოლაქის დესტაბილიზაციით. აღსანიშნავია რომ ანთებითი ფაქტორების მაღალი ტიტრი ხელს უწყობს ამ პროცესს. როგორც Lendon CL. et al. 1992 მიუთითებს, არასტაბილური ფოლაქები ძირითადად წარმოდგენილია ანთებითი უჯრედებით (მაკროფაგები, ლიმფოციტები, ქაფიანი უჯრედები) და დიდი რაოდენობით ლიპიდებით, რომლებიც დაფარულია თხელი ფიბროზული გარსით. სწორედ CRP წარმოადგენს იმ ბიოლოგიურად აქტიურად ნივთიერებას, რომელიც მონაწილეობს ანთებითი პროცესის მოდულაციაში, ანთების ფოკუსში სისხლის იმუნოკომპეტენტური

უჯრედების მობილიზაციაში, რაც ათეროსკლეროზული ფოლაქის დესტაბილიზაციის წინაპირობაა.

ჩვენი კვლევის შედეგებით ინფიცირებული გიდ პაციენტების ჯგუფში სარწმუნოდ მაღალია ანთების მარკერების კონცენტრაცია დანარჩენ ჯგუფებთან შედარებით, რაც ინფექციის და გიდ ერთდროული არსებობის შედეგია, ამასთან მრავალი ავტორის მონაცემებით როგორც CRP ასევე ფიბრინოგენის მატება გიდ გართულებების მაღალ რისკთანაა დაკავშირებული, აქედან გამომდინარე ქრონიკული ჰელიკობაქტერიული ან ქლამიდიური ინფექციის თანაარსებობა გიდ გართულების მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორია. მნიშვნელოვანია ის ფაქტიც, რომ *C.Pneumoniae* ნანახია ფოლაქში, სადაც ის ახდენს უშუალო მასტიმულირებელ გავლენას ლოკალურ ანთებით პროცესზე, კერძოდ მის მიერ პროდუცირებული სითბური შოკის პროტეინ-60 განაპირობებს მაკროფაგების მიერ ილ-6 და სხვა ანთებითი ციტოკინების პროდუქციას [11], რაც ანთების მწვავე ფაზის ცილების სინთეზს ზრდის, გარდა ამისა ძლიერდება მაკროფაგების მიერ მატრიცული მეტალოპროტეინაზების სინთეზი [5], შედეგად თხელდება ფოლაქის საფარველი და იზრდება თრომბოზული გართულებების ალბათობა.

ჩვენი კვლევის შედეგების მიხედვით აღინიშნება დადებითი კორელაციური კავშირი ლიპიდური სპექტრის მაჩვენებლებსა (სქ.

დსლქ) და ანთების მარკერებს შორის I და III ჯგუფში (შესაბამისად $r=0,64$, $r=0,72$), რაც, ჩვენი აზრით, ინფექციის უშუალო ზემოქმედებითაა განპირობებული. როგორც ცნობილია ანთების დროს გამოყოფილი ილ-6 და TNF- α განაპირობებენ ღვიძლის მიერ ანთების მწვავე ფაზის რეაქტანტების პროდუქციას (ფიბრინოგენი, CRP, შრატის ამილოიდი A, აპოლიპოპროტეინი (a) და სხვ.) ანთების მწვავე ფაზის ცილები უერთდებიან ლიპოპროტეიდების მოლეკულებს და იწვევენ მათი კონფორმაციის შეცვლას და დისფუნქციას. კერძოდ, CRP უერთდება ძდსლქ მოლეკულას, როს შედეგადაც ირღვევა ამ უკანასკნელის კონფორმაცია და აღარ ხდება მისი შთანთქმა ApoE/B-100 ენდოციტოზის გზით, რაც იწვევს სისხლში ძდსლქ და ტრიგლიცერიდების დაგროვებას [119]. Apo(a) უერთდება რა ძსლქ მოლეკულას ლიპოპროტეინ-(a) წარმოქმნით, განაპირობებს იმას, რომ ძსლქ შთანთქმა აღარ ხდება ApoB-100 ენდოციტოზის გზით რაც ძსლქ კონცენტრაციის მომატებას იწვევს სისხლში [83, 124]. ანთების მწვავე ფაზაში ღვიძლის მიერ სინთეზირებული მსლქ მოლეკულაში 80%-ში ApoA-1 ჩანაცვლებულია შრატის ამილოიდ A-თი რომელიც თავისი სტრუქტურით ძალიან ჰგავს აპოლიპოპროტეინებს [14]. ეს განაპირობებს მსლქ დისფუნქცია, რადგან ირღვევა ქოლესტეროლის ეთერიფიკაციის პროცესი [156], ამასთან შრატის ამილოიდ A-სთან

ასოცირებული მსლქ შთაინთქმება მაკროფაგის მიერ, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ინფექციის დროს მსლქ ხდება ათეროგენული [47].

ჩვენი მასალის მიხედვით I ჯგუფში აღინიშნება CRP კორელაცია ფბ-სთან ($r=0,45$) და აგრეთვე სქ ($r=0,3$) და დსლქ-სთან ($r=0,4$). რაც მიუთითებს იმაზე, რომ გიდ ფონზე მიმდინარე ინფექციის დროს მნიშვნელოვნად მატულობს როგორც ანთების მარკერების, ასევე ათეროგენული ლიპიდების კონცენტრაცია. უშუალოდ ანთებითი რეაქციის დროს პროდუცირებული ციტოკინების ზემოქმედების შედეგად მატულობს ლიპიდების კონცენტრაცია [175, 7], შესაბამისად მათი პეროქსიდაცია [106, 168, 22] და მაკროფაგების მიერ სკავენჯერ რეცეპტორების საშუალებით ენდოციტოზის და შედეგად ქაფიანი უჯრედების წარმოქმნის პროცესი. ამას ემატება ანთებითი მარკერების კონცენტრაციის მომატება რაც მნიშვნელოვნად ზრდის სისხლის კოაგულანტურ თვისებებს და გიდ გართულებების აღბათობას.

რაც შეეხება ისეთ ანთებით ცილას როგორცაა ფიბრინოგენი, რომელიც ათეროსკლეროზის დროს წარმოადგენს თრომბოგენული გართულებების ერთ-ერთ პათოგენეზურ რგოლს მისი მატება აღინიშნებოდა, როგორც ინფიცირებულ, ისე არაინფიცირებულ გიდ პაციენტების ჯგუფში. ფიბრინოგენი Ia და IIIa ქვეჯგუფში

კორელაციაშია ედს-ის მაჩვენებელთან. როგორც ცნობილია ედს-ზე სხვა მრავალ ფაქტორებთან ერთად დიდ ზეგავლენას ახდენს სწორედ ეს ცილა (ვესტერგრენის, ტერელის და ვილდსტრემის ფორმულა).

გარდა ამისა ფიბრინოგენის კონცენტრაცია კორელაციაშია ტკ კონცენტრაციასთან. რისი მიზეზიც ანთების შედეგად განვითარებული სისტემური ცვლილებებია, რომლის დროსაც მატულობს ინტერლეიკინების კონცენტრაცია, რაც თავისთავად განაპირობებს ფიბრინოგენის, როგორც ანთების მწვავე ფაზის ცილის მომატებას. კვლევების შედეგად დადგენილია, რომ მწვავე ანთების შედეგად მატულობს არა მარტო სპეციფიური ცილების (CRP, ფბ) არამედ ტრიგლიცერიდების კონცენტრაციაც, რაც აიხსნება ინტერლეიკინების ღვიძლზე ზემოქმედებით [147, 45, 51].

ზოგიერთი ავტორი მიუთითებს, რომ ათეროსკლეროზის განვითარებაში ედს მომატება მნიშვნელოვან როლს თამაშობს. მაგალითად. Erikssen K., Liestol. et al. (2000) შეისწავლეს ჯანმრთელ პირებში ედს მაჩვენებლები და 16 წლიანი პროსპექტიული გამოკვლევით დაადგინეს, რომ ედს მაღალი დონე ასოცირებულია კარდიოვასკულური სიკვდილობის რისკის მომატებასთან. მათი მონაცემებით მომატებული ედს დაკავშირებული იყო მმი, გიდ და ათეროსკლეროზის გართულებების განვითარებასთან. ჩვენი

აზრით ედს მომატების პათოგენეზურ მექანიზმს წარმოადგენს ათერომატოზული ქსოვილებიდან გამოთავისუფლებული ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების სხვადასხვა ბიოქიმიური მექანიზმებით განპირობებული ზეგავლენა სისხლის რეოლოგიაზე. ამიტომ ედს მაჩვენებელმა შეიძლება მიგვითითოს არტერიების ათეროსკლეროზულ ფოლაქებში მიმდინარე პათოლოგიური პროცესის გადრმავებაზე. როგორც ცნობილია მათი დაშლა (Ridker PM. et al., 1998) ააქტივებს კოაგულაციური სისტემას და იმუნური უჯრედებს, რაც თავის მხრივ იწვევს იმუნოგლობულინებისა და ფიბრინოგენის დონის მატებას.

აღსანიშნავია, რომ ინფიცირებული გიდ პაციენტების მკურნალობის შედეგად ლიპიდური სპექტრისა და ანთებითი მარკერების შემცირება ყველაზე მნიშვნელოვნად გამოხატული იყო სტატინებით და ანტიბიოტიკებით კომბინირებული მკურნალობის შედეგად, მაგ. სქ შემცირდა 35%-ით ($P<0,05$), დსლქ 44%-ით ($p<0,001$), ფიბრინოგენმა 22 %-ით ($p<0,001$), CRP-მ 26%-ით ($p<0,01$). უნდა აღინიშნოს, რომ ზემოთხამოთვლილი პარამეტრების მაჩვენებლების მსგავსი მნიშვნელოვანი კლება არ აღნიშნულა სტატინებით ან ანტიბიოტიკებით მონოთერაპიისას. მხოლოდ ანტიბიოტიკებით მკურნალობის შედეგად სარწმუნოდ შემცირდა სქ და დსლქ დონე, შესაბამისად 23% ($P<0,05$) და 21 %-ით ($P<0,05$).

ანტიბიოტიკებით მკურნალობისას ანთების მარკერებს არ განუცდია სარწმუნო შემცირება. მსგავსი შედეგი აიხსნება სტატინების პლეოტროპული ეფექტით, რომელიც განაპირობებს მის ანთების საწინააღმდეგო მოქმედებას, რის გამოც სქ, დსლქ კლებასთან ერთად რაც დაკავშირებულია მის უშუალო 3-ჰიდროქსი 3-მეთილ გლუტარულ კოენზიმ-A რედუქტაზის მაინჰიბირებელ მოქმედებასთან, კლებულობს ანთების მარკერების კონცენტრაციაც. რაც შეეხება ანტიბიოტიკებით მკურნალობის შედეგად მხოლოდ სქ და დსლქ სარწმუნო შემცირებას იგი დაკავშირებული უნდა იყოს ანტიბიოტიკებით ინფექციური აგენტის ერადიკაციასთან, რომლის შემდეგაც სისხლში თანდათან მცირდება ინფექციური აგენტის ლპს კონცენტრაცია, რაც განაპირობებს სქ და დსლქ კლირენსის გაზრდას და შესაბამისად მათი კონცენტრაციის შემცირებას სისხლში. მკურნალობის დროს საწყის ჯგუფში აღინიშნებოდა დადებითი კორელაციური კავშირი სქ-ს დსლქ-ს ($r=0,84$) და უარყოფითი კორელაციური კავშირი სქ-ს და მსლქ-ს შორის ($r=-0,57$). მკურნალობის შემდგომ A (სტატინები) აღინიშნა სქ/დსლქ კორელაციის ($r=0,35$) შემცირება და სქ/მსლქ მაღალი დადებითი კორელაციური კავშირის ($r=0,59$) წარმოშობა, ხოლო C (სტატინები+ერადიკაცია) ჯგუფში აღინიშნა სქ/დსლქ კორელაციის გაწყვეტა ($r=0,12$) და სქ/მსლქ დადებითი კორელაციის წარმოშობა

($r=0,63$). რაც დაკავშირებულია ატორვასტატინის ეფექტთან, რის შედეგადაც იზრდება მსლქ წილი საერთო ქოლესტეროლის რაოდენობაში, ამასთან მნიშვნელოვანია ერადიკაციული თერაპიის როლი, რომელმაც გამოიწვია კორელაციის გაწვევტა სქ და დსლქ შორის.

დასკვნები:

1. გიდ და ინფექციის (*Helicobacter Pylori* და *Chlamydia Pneumoniae*) ერთდროული არსებობის დროს აღინიშნება ათეროგენული ლიპიდების და ანთების მარკერების უფრო მაღალი მაჩვენებლები, ვიდრე ინფექციის გარეშე მიმდინარე მიმდინარეობის დროს.
2. ათეროგენული ლიპიდების კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად მაღალია ქლამიდიური და ჰელიკობაქტერიული ინფექციის დროს გიდ არ მქონე პაციენტებში, პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირებისგან განსხვავებით, ამასთან *Helicobacter Pylori* და *Chlamydia Pneumoniae* ინფიცირებული პაციენტებში აღინიშნება დადებითი კორელაციური კავშირი ანტისხეულებისა და ლიპიდური სპექტრის მაჩვენებლებს შორის.
3. ჰელიკობაქტერიული ინფექცია გამოირჩევა საერთო ქოლესტერინის უფრო მაღალი მაჩვენებლებით ვიდრე ქლამიდიური ინფექცია, როგორც გიდ ასევე ამ დაავადების არ მქონე პაციენტებში.
4. *Helicobacter Pylori* და *Chlamydia Pneumoniae* ინფიცირებული გიდ მქონე პაციენტების სტატინებით თერაპია იწვევს ათეროგენული ლიპოპროტეინების და ანთების მარკერების კონცენტრაციის შემცირებას სისხლში.
5. *Helicobacter Pylori* და *Chlamydia Pneumoniae* ინფიცირებული გიდ მქონე პაციენტების ანტიბიოტიკოთერაპია იწვევს

მხოლოდ ათეროგენული ლიპოპროტეიდების შემცირებას, ანთებითი მარკერების სარწმუნო შემცირების გარეშე.

6. *Helicobacter Pylori* და *Chlamydia Pneumoniae* ინფიცირებული გიდ მქონე პაციენტების სტატინებით და ანტიბიოტიკებით კომპლექსური თერაპია იწვევს ათეროგენული ლიპოპროტეინების და ანთებითი მარკერების კონცენტრაციის მნიშვნელოვან შემცირებას, მხოლოდ სტატინებით ჩატარებულ მკურნალობასთან შედარებით.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. გიდ პაციენტებში აუცილებელია ჩატარდეს ინფექციის კერძოდ *Helicobacter Pylori* და *Chlamydia Pneumoniae* დიაგნოსტიკა.
2. ინფექციის არსებობის შემთხვევაში სასურველი თერაპიული ეფექტის მისაღებად აუცილებელია მისის დროული და ადექვატური მკურნალობა, როგორც ლიპიდდამწვევი საშუალებებით, ასევე ანტიბიოტიკებით.
3. პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნებათ *Helicobacter Pylori* და *Chlamydia Pneumoniae* ინფექცია, ჩატარდეთ ლიპიდური სპექტრის გამოკვლევა დისლიპიდემიისა და გიდ პროფილაქტიკის მიზნით.

გამოყენებული ლიტერატურა

- 1 N.Kipshidze, N. Kakauridze. P. Kantaria. Helicobacter Pylori infection and “aggressvive atherosclerosis”. Georgian Medical News, # 12, (105) 2003, 13-15.
- 2 Aceti A, Mazzacurati G, Amendolea MA, Pennica A, Zechini B, Trappolini M, et al. Relation of reactive protein to cardiovascular risk factors. *BMJ* 1996; 313:428-9.
- 3 *Albrecht Hoffmeister, Dietrich Rothenbacher, Guenter Bode, Kenneth Persson, Winfried Marz, Matthias A. Nauck, Hermann Brenner, Vinzenz Hombach and Wolfgang Koenig* . Current Infection With Helicobacter pylori, but Not Seropositivity to Chlamydia pneumoniae or Cytomegalovirus, Is Associated With an Atherogenic, Modified Lipid Profile. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001;21;427-432)
- 4 Ameriso SF, Fridman EA, Leiguarda RC, Sevlever GE. Detection of Helicobacter pylori in human carotid atherosclerotic plaques. *Stroke* 2001; 32: 385-91.).
- 5 Amir Kol, MD, Galina K, Sukhova, PhD; Andrew H, Lichtman, MD, PhD; Peter Libby, MD. Chlamydial Heat Shok protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage Tumor necrosis factor-a and matrix metalloproteinase expression.

Circulation. 1998;98;300-307.

- 6 Anderson J.L., Carlquist J.F., Muhlestein J.B. et al. Evaluation of C-reactive protein, an inflammatory marker, and infectious serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1998. – Vol. 32. – P. 35-41
- 7 Andreassen, A. K., K. Berg, and H. Torsvik. 1994. Changes in Lp(a) lipoprotein and other plasma proteins during acute myocardial infarction. Clin. Genet. 46: 410–416.
- 8 Aromaa A, Knekt P, Reunanen A, Rautelin HI, Kosunen TU. Helicobacter infection and the risk of myocardial infarction. Gut. 1996;39(suppl 2):A91. Abstract.
- 9 Bain BJ. Some influences on the ESR and the fibrinogen level in healthy subjects. Clin Lab Haemat 1983; 5: 45–5
- 10 Bain BJ. Some influences on the ESR and the fibrinogen level in healthy subjects. Clin Lab Haemat 1983; 5: 45–5.
- 11 Bain BJ. Some influences on the ESR and the fibrinogen level in healthy subjects. Clin Lab Haemat 1983; 5: 45–5.
- 12 Balaban DH, Peura DA, Watson D, Rembold C, Shifflett J. Relationship between H pylori infection and ischaemic heart disease. *Gastroenterology* 1996; 110(suppl):A55.

- 13 Bamford K, Fan X, Crowe S, Leary J, Gourley W, Luthra G, et al.. Lymphocytes in the human gastric mucosa during *Helicobacter pylori* have a T helper cell 1 phenotype. *Gastroenterology* 1998;114:482-92,)
- 14 Banka C.K., Yuan Ò. de Beer M.C., Kindy M.C., Curtiss L,K., de Beer F.C. Serum amyloid A (SAA); influence on HDL-mediated cellular cholesterol efflux. // *J. Lipid Res.*- 1995.-Vol. 36.-P. 1058-1065.
- 15 Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-6
- 16 Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-6
- 17 Berliner S., Shapira I., Rogovski O. et al. Combined leukocyte and erythrocyte aggregation in the peripheral venous blood during sepsis. A clue to the presence of a commonly shared adhesive protein(s). *Int Clin Lab Res* 2000; 30: 27-31)

- 18 Bini A, Fenoglio JJ Jr, Mesa-Tejada R et al. Identification and distribution of fibrinogen, fibrin, and fibrin(ogen) degradation products in atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1989; **9**: 109–21.)
- 19 Birnie D, Holme R, McKay I, Hood S, McColl K, Hillis W.. Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis: possible mechanism of action of *Helicobacter pylori* and other bacterial infections in increasing cardiovascular risk. *Eur Heart J* 1998;19:387-),
- 20 Birnie D.H., Holme E.R., McKay I.C. et al. Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis. Possible mechanism of action *Helicobacter pylori* and other bacterial infections in increasing cardiovascular risk // *Europ. Heart J.* – 1998. – Vol. 19. – P. 387-394.).
- 21 Blasi F., Denti F., Erba M. et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* but not *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of aortic aneurysms (abstract). *J Clin Microb* 1996;34:2766-2769
- 22 Bochkov, V. N., A. Kadl, J. Huber, F. Gruber, B. R. Binder, and N. Leitinger. 2002. Protective role of phospholipid oxidation products in endotoxin-induced tissue damage. *Nature*. 419: 77–81.

- 23 Campbell, L.A., Blessing, E., Rosenfeld, M., Lin, T., and Kuo, C. (2000) Mouse models of *C. pneumoniae* infection and atherosclerosis. *J Infect Dis* 181 (Suppl. 3): S508–S513
- 24 Castell J. V., Gomez-leghon M.J., David M. et al, Interleikin 6 is a major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. , *FEBS Lett.*, 1989, vol 24, 237-239.
- 25 Chapman MJ, Guerin M, Bruckert E. Atherogenic, dense low-density lipoproteins. Pathophysiology and new therapeutic approaches. *EurHeart J* 1998;19(suppl A):A24–30.)
- 26 Chiu B, Viira E, Tucker E, Fong I. W. *Chlamydia pneumoniae*, cytomegalovirus, and herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation*. 1997;96:2144–2148.
- 27 Chui B., Viira E., Tucker B., Fong I. *Chlamydia pneumoniae*, cytomegalovirus and Herpes simplex virus. *Circulation* 1997;96: 2144-2148.
- 28 Cook PJ, Honeybourne D, Lip GYH, Beevers G, Wise R, Davies P. *Chlamydia pneumoniae* antibody titers are significantly associated with acute stroke and transient cerebral ischemia: the West Birmingham Stroke Project. *Stroke*. 1998;29:404–410.
- 29 CROAATS Study Group. Double-blind placebo-controlled mulitcenter study of the effects of azithromycin in *Chlamydia*

pneumoniae positive post-myocardial infarction patients

(CROAATS) – study announcement. Available at

<http://www.icmask.org/icmasko5/poster/11.08.pdf>>

- 30 Danesh J, Peto R. Risk factors for coronary heart disease and infection with *Helicobacter pylori*. *BMJ*. 1998;316:1130–1132.)
- 31 Dean D, Oudens E, Bolan G, Padian N, Schachter J. Major outer membrane protein variants of *Chlamydia trachomatis* are associated with severe upper genital tract infections and histopathology in San Francisco. *J Infect Dis*. 1995; 172:1013–1022.
- 32 DeLuis D.A., Lahera M., Canton R. et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with cardiovascular and cerebrovascular disease in diabetic patients // *Diabet. Care.* – 1998. – Vol. 21. – P. 1129-1132.
- 33 Dong Q., Wright W, Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages // *J Immunology*, 1996, vol 156, 4815-4820
- 34 Ellis R.. Infection and coronary heart disease. *J Med Microbiol* 1997;46:535-9.)
- 35 Ernst P, Crowe S, Reyes V.. How does *Helicobacter pylori* cause mucosal damage? The inflammatory response. *Gastroenterology* 1997;113:S35-42.)

- 36 Everett K.D E, Bush R.B., Andersen, A.A, Emended Description of the order Chlamydiales, proposal of Parachlamydiace family nov. and Simkaniaceae family nov. Each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and five species, and standards for the identification organisms// International journal of systematic bacteriology, 1999, 49, p 415-440.
- 37 Falk E, Shah PF, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995; 92: 657-71
- 38 Falk E, Shah PF, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995; 92: 657-71
- 39 Federal statistical office, Germany, yearbook 2000; 18: 424-5.
- 40 Feingold KR, Krauss RM, Pang M, Doerrler W, Jensen P, Grunfeld C. The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated with an increased prevalence of low density lipoprotein subclass pattern B. J Clin Endocrinol Metab 1993;76:1423-7.
- 41 Feldman R.A. Eccersley A.J.P., Hardie J.M. Epidemiology of Helicobacter Pylori: acquisition, transmission, population prevalence and disease to infection ratio. Brit. Med Bull 1998; 54:39-53

- 42 Folsom AR, Nieto FJ, Sorlie P, Chambless LE, Graham DY. Helicobacter pylori seropositivity and coronary heart disease incidence. Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study Investigators. Circulation 1998; 98: 845-50.)
- 43 Fong, I.W. (2000) Antibiotics effects in a rabbit model of Chlamydia pneumoniae-induced atherosclerosis. J Infect Dis 181 (Suppl. 3): S514–S518
- 44 Fong, I.W., Chiu, B., Viira, E., Fong, M.W., Jang, D., and Mahoney, J.B. (1997) Rabbit model for Chlamydia pneumoniae infection. J Clin Microbiol 35: 48–52.
- 45 Gallin, J. I., D. Kaye, and W. M. O’Leary. 1969. Serum lipids in infection. N. Engl. J. Med. 281: 1081–1086.
- 46 Gaydos C.A., Smmersgill J.T., Sahney N.N. et al. Replication of Chlamydia pneumoniae in vitro in human macrophages, en-dothelial cells, and aortic artery smooth muscle cells. Infect Immunity 1996;64:1614-1620
- 47 Gou-Fen Ò., DeJong F., Apostopoloulos J., Nadashima F., Schraiber G., Holwet J. Effect of acute inflammation on rat apolipoprotein mRNA level. // Inflammation - 1987.- Vol. 11.- P. 241 - 249.

- 48 Grayston JT, Wang SP. History of *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). In: Allegra L, Blasi F, eds. *Chlamydia pneumoniae: the lung and heart*. Milan: Springer, 1999:1–8.
- 49 Grunfeld C, Feingold KR. Tumor necrosis factor, interleukin and interferon induced changes in lipid metabolism as part of defence. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;200:224–7).
- 50 Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1045–52.
- 51 Grunfeld, C., M. Pang, W. Doerrler, J. K. Shigenaga, P. Jensen, and K. R. Feingold. 1992. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 74: 1045–1052.
- 52 Gullledge AA, McShea C, Schwartz T, Koch G, Lord ST. Effects of hyper. brinogenemia on vasculature of C57BL/6 mice with and without atherogenic diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 130–35)

- 53 Gullledge AA, Rezaee F, Verheijen JH et al. A novel transgenic mouse model of hyper. brinogenemia. *Thromb Haemost* 2001; **86**: 511–16)
- 54 Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ. Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation*. 1997;96:404-407.
- 55 Gurfinkel E, Bozovich G, Beck E, Testa E, Livellara B, Mautne B. Treatment with the antibiotic roxithromycin in patients with acute non-Q-wave coronary syndromes: the final report of the ROXIS Study. *Eur Heart J*. 1999;20:121-127.
- 56 Heart disease and stroke statistics-2005 update, p11.
- 57 *Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons M. J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 1535–42.
- 58 *Helicobacter Pylori Infection Causes Persistent Platelet Activation In Vivo Through Enhanced Lipid Peroxidation Giovanni Dav?`, Matteo Neri, Angela Falco, Davide Festi, Tea Taraborelli, Giovanni Ciabattoni, Stefania Basili, Franco Cuccurullo, Carlo Patrono (Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:246-251.)*

- 59 Hicks RC, Golledge J, Mir-Hassaine R, Powell JT. Vasoactive effects of fibrinogen on saphenous vein. *Nature* 1996; **379**: 818–20
- 60 Hoffmeister A, Rothenbacher D, Wanner P, Bode G, Persson K, Brenner H, Hombach V, Koenig W. Seropositivity to chlamydial lipopolysaccharide and *Chlamydia pneumoniae*, systemic inflammation and stable coronary artery disease: negative results of a case-control study. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:112–118.
- 61 Hu H, Pierce G. N., Zhong G. The atherogenic effects of *Chlamydia* are depend on serum cholesterol. *J Clin Invest.* 103: 747-753.
- 62 Ikuta T., Ikubo H, Ishibashi H et al. Human Lymphocytes synthesize C-Reactive protein//*Inflammation*-1986-vol.10:223-232.
- 63 International Committee for Standardization in Hematology (Expert panel on Blood Rheology). Guidelines on selection of laboratory tests for monitoring the acute phase response. *J Clin Pathol* 1988).
- 64 J. Danesh; R.Peto. Risk factors for coronary heart disease and infection with *Helicobacter Pylori*: meta analysis of 18 studies, *BMJ* vol 316, april 1998, 1130-1132)
- 65 J. Erikssen, Mundal R, The non-infarct patient with coronary artery disease: can a high risk group be identified? *Ann NY acad*

- Sci 1982; 382: 438-9.
- 66 J. Erikssen, Mundal R, The non-infarct patient with coronary artery disease: can a high risk group be identified? Ann NY acad Sci 1982; 382: 438-9.
- 67 J. Thomas Grayston, M.D., Richard A. Kronmal, Ph.D., Lisa A. Jackson, M.D., Alfred F. Parisi, M.D., Joseph B. Muhlestein, M.D., Jerome D. Cohen, M.D., William J. Rogers, M.D., John R. Crouse, M.D., Sandra L. Borrowdale, M.S., Eleanor Schron, M.S., and Charles Knirsch, M.D., for the ACES Investigators*. Azithromycin for the Secondary Prevention of Coronary Events. N Engl J Med 2005; 352:1637-45.
- 68 J. Thomas Grayston. Background and Current Knowledge of Chlamydia pneumoniae and Atherosclerosis. The Journal of Infectious Diseases 2000;181(Suppl 3):S402-10
- 69 Jackson L.A., Rodriguez D.I., Lee A. et al. Isolation of Chlamydia pneumoniae TWAR from a carotid plaque specimen obtained by endarterectomy. J Infect Dis 1997;176:292-295.
- 70 *Jarvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M et al. Atherosclerosis. Thromb Vasc Biol 2002; 22: 1323-8.*
- 71 Johnston et al. C-Reactive Protein Levels and Viable Chlamydia pneumoniae in Carotid Artery Atherosclerosis, Stroke.

2001;32:2748-2752.)

- 72 Juvonen J, Juvonen T, Laurila A, Alakarppa H, Lounatamaa K, Surcel H-M, Leinonen M, Kairaluoma MI, Saikku P. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in the walls of abdominal aneurysms. *J Vasc Surg*. 1997;25:499–505.
- 73 Kalayoglu Murat V. and Gerald I. Byrne. Induction of macrophage foam cell formation by *Chlamydia pneumoniae*. *The Journal of Infectious Diseases* 1998;177:725-729
- 74 Kalayoglu Murat V., Brian Hoerneman, David LaVerda, Sandra G. Morrison, Richard P. Morrison, and Gerald I. Byrne. Cellular Oxidation of Low-Density Lipoprotein by *Chlamydia pneumoniae*. *The Journal of Infectious Diseases* 1999;180:780–90
- 75 Kaukoranta-Tolvanen S.S., Laitinen K., Saikku P., Leinonen M. *Chlamydia pneumoniae* multiplies in human endothelial cells in vitro. *Microb Pathog* 1994;16:313-319
- 76 Kaukoranta-Tolvanen S.S., Ronni T., Leinonen M. et al. Expression of adhesion molecules on endothelial cells stimulated by *Chlamydia pneumoniae*. *Microb Pathog* 1996;21:407-411.)
- 77 Kaukoranta-Tolvanen S.S., Teppo A.M., Laitinen K. et al. Growth of *Chlamydia pneumoniae* in cultured human peripheral blood

- mononuclear cells and induction of a cytokine response. *Micropathog* 1996;21:215-221.)
- 78 Kawakami M., Cerati A., Studies of endotoxin induced decrease in lipoprotein lipase activity. // *J. Exp. Med.* -1981.-Vol.154.-P.631-639)
- 79 Kerttula Y, Weber T. Serum lipids in pneumonia of different aetiology. *Ann Clin Res* 1988;20:184-8.)
- 80 Koenig W, Sund M, Frohlich M et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237-42.
- 81 Kol, A., Sukhova, G.K., Lichtman, A.H., and Libby, P. (1998) Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor alpha and matrix metalloproteinase expression. *Circulation* 98: 300-307
- 82 Kowalski M. *Helicobacter pylori* (H. pylori) infection in coronary artery disease: influence of H. pylori eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of H. pylori specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque. *Journal Physiol*

- Pharmacol 2001; 52: 3-31.).
- 83 Kronenberg F., Steinmetz A., Kostner G.M., Doeplinger H.
Lipoprotein (a) in health and disease. // Clin Rev. Clin. Lab Sci. -
1996.- Vol. 36.-P. 495 - 543.
- 84 *Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Am J Epidemiol*
1996; 144: 537-47.
- 85 Kuo, C.C., Grayston, J.T., Campbell, L.A., Goo, Y.A., Wissler,
R.W., and Benditt, E.P. (1995) Chlamydia pneumoniae (TWAR)
in coronary arteries of young adults (15-34 years old). Proc Natl
Acad Sci USA 92: 6911-6914.
- 86 Lagendijk J, Chiu B. fibrinogen and its role in aggregation of
atherosclerosis. Am Heart J. 1997;125 (5, pt 2):S534-S536.
- 87 Laitinen, K., Laurila, A., Pyhala, L., Leinonen, M., and Saikku, P.
(1997) Chlamydia pneumoniae infection induces inflammatory
changes in the aortas of rabbits. Infect Immun 65: 4832-4835.
- 88 Laurila A., Bloigu A., Nayha S. et al. Chronic Chlamydia
pneumoniae infection is associated a serum lipid profile known
to be a risk factor for atherosclerosis // Arterioscler. Thromb.
Vase. Biol. 1997. Vol. 17. P 2910-13.
- 89 Laurila AL, Bloigu A, Naayha S, Hassi J, Leinonen M, Saikku P.
Chlamydia pneumoniae antibodies and serum lipids in Finnish

- men: cross-sectional study. *BMJ* 1997;314:1456–7.
- 90 Laurila AL, Bloigu A, Nayha S, Hassi J, Leinonen M, Saikku P. Association of *Helicobacter pylori* infection with elevated serum lipids. *Atherosclerosis* 1999; 142:207–10.
- 91 Leinonen M, Kerttula Y, Weber T, Saikku P. Acute phase response in *Chlamydia pneumoniae* pneumonia. In: Program and abstracts of the 5th European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Oslo, 1991:86.)
- 92 *Lindahl B, Toss H, Siegebahn A et al. N Engl J Med 2000; 343: 1139–47*
- 93 Linnanmaki E, Leinonen M, Mattila K, Neiminen MS, Valtonen V, Saikku P. *Chlamydia pneumoniae*-specific circulating immune complexes in patients with chronic coronary heart disease. *Circulation*. 1993; 87:1130–1134.
- 94 Linnanmaki E., Leinonen M., Mattilla K. et al. *Chlamydia pneumoniae*-specific circulating immune complexes in patients with chronic heart disease. *Circulation* 1993;87:1130-1134.
- 95 Lou XJ, Boonmark NW, Horrigan FT et al. Fibrinogen deficiency reduces vascular accumulation of apolipoprotein(a) and development of atherosclerosis in apolipoprotein(a) transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; **95**: 12591–95.)

- 96 Maass, M., Jahn, J., Gieffers, J., Dalhoff, K., Katus, H.A., and Solbach, W. (2000) Detection of *Chlamydia pneumoniae* within peripheral blood monocytes of patients with unstable angina or myocardial infarction. *J Infect Dis* 181 (Suppl. 3): S449–S451.
- 97 Maija Leinonen. *Chlamydia pneumoniae* and other risk factors of atherosclerosis. *The journal of infectious diseases*, 2000, 181 (suppl 3), s. 414-416.
- 98 Maseri A. Biasucci L.M. Liuzzo G. Inflammation in ischemic heart disease. *Br Med J* 1996;
- 99 Mastromarino, P., C. Conti, S. Rieti, and N. Orsi. 1988. Identification of lipid components of human serum lipoproteins involved in the inhibition of Sindbis virus infectivity, hemagglutination, and hemolysis. *Arch. Virol.* 103: 243–252.
- 100 Mauriello A, Sangiorgi G, Palmieri G et al. Hyperbrinogenemia is associated with specific histocytological composition and complications of atherosclerotic carotid plaques in patients affected by transient ischemic attacks. *Circulation* 2000; 101: 744–50.)
- 101 Mayr M, Kiechl S, Mendall MA, Willeit J, Wick G, Xu Q. Increased risk of atherosclerosis is confined to CagA-positive *Helicobacter pylori* strains: prospective results from the Bruneck

- study. *Stroke* 2003; 34: 610-5.)
- 102 Mayr M, Kiechl S, Willeit J, et al. Infections, immunity, and atherosclerosis: associations of antibodies to *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, and cytomegalovirus with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102: 833-839.
- 103 McDonagh TA, Woodward M, Morrison C, McMurray J, Tunstall-Pedoe H, Lowe GDO, et al. Lack of independent association of *H pylori* and coronary heart disease. *Gut* 1996; 38(suppl 1):A1.
- 104 Meade TW, Brozovic M, Chakrabarti RR *et al.* Haemostatic function and ischaemic heart disease: Principal results from the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2: 533-7.)
- 105 Meier CR, Derby LE, Jick SS, et al. Antibiotics and risk of subsequent first-time acute myocardial infarction. *JAMA* 1999; 281: 427-431.
- 106 Memon, R. A., I. Staprans, M. Noor, W. M. Holleran, Y. Uchida, A. H. Moser, K. R. Feingold, and C. Grunfeld. 2000. Infection and inflammation induce LDL oxidation in vivo. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20: 1536-1542.

- 107 Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Camm AJ, Northfield TC. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J*. 1994;71:437–439.
- 108 Mendall MA, Goggin PM, Molineuzus N, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary artery disease. *Brit Heart J* 1994;71(5):437-9.
- 109 Metha JL, Saldeen TG, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk-factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31; 1217-25
- 110 Metzler B, Schett G, Kleindienst R, Van der zee R, Ottenhoff T. Epitope specificity of anti -heat shock protein 65/60 serum antibodies in atherosclerosis. *atherosclerosis, thrombosis an vasc. biology*. 1997 mar, 17 (3), 536-541.
- 111 Meyer O. Atherosclerosis and connective tissue disease. *Joint bone spine*, 2001, 68, (6), : 564-75.
- 112 Moazed T.C., Kuo C.C., Grayston J.T., Campbell L.A. Evidence of systemic dissemination of *Chlamydia pneumoniae* via macrophages in the mouse. *J Infect Dis* 1998;177:1322-1325

- 113 Montalescot G, Collet JP, Choussat R, Thomas D. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease. *Eur Heart J* 1998; 19: H11-H17
- 114 Muhlestein J.B., Hammond E.H., Carlquist J.F. 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* 1996;27:1555-1561.
- 115 Muhlestein, J.B. (2000) Chlamydia pneumoniae-induced atherosclerosis in a rabbit model. *J Infect Dis* 181 (Suppl. 3): S505–S507.2000
- 116 Muhlestein, J.B., Anderson, J.L., Carlquist, J.F., et al. (2000) Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease: primary clinical results of the ACADEMIC study. *Circulation* 102: 1755–1760
- 117 Muhlestein, J.B., Anderson, J.L., Hammond, E.H., et al., (1998) Infection with Chlamydia pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. *Circulation* 97: 633–636.
- 118 Murray LJ, Bamford KB, O'Reilly DPJ, McCrum EE, Evans AE. Helicobacter pylori infection: relation with cardiovascular risk factors, ischaemic heart disease, and social class. *Br Heart J* 1995;

74:497-501.

- 119 Mysiakine E.B., Molchanova H.G., Kraenyanskaya T.S., Ryabova E.A., Titov V.N., Barot-Clirbaru R. Studies on mechanism of immunoregulatory action of human C-reactive protein. // The 8th Intern. Congr. Immunol. Budapest, Hungary. August 23 - 28. 1992. Abstr.
- 120 Niemela S, Karttunen T, Korhonen T, et al. Could Helicobacter pylori infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? *Heart* 1996;75:573-5.
- 121 Niemela S, Karttunen T, Korhonen T, Laara E, Karttunen R, Ikaheimo M, et al. Could Helicobacter pylori infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? *Heart* 1996; 75:573-5.
- 122 Nieto F.J. Infections and atherosclerosis: new clues from an old hypothesis? // *Am.J.Epidemiol.*-1998.-Vol.148.-P.937-948.
- 123 *Nutr.metab. cardiovasc. Dis.* 1992, vol. 2,113-56./ NIH Report of the expert panel on population strategies for blood cholesterol reduction. *Circulation*, 1991, 83,21.
- 124 **Титов В.Н. Аполипопротеин (а) - маркер активности атеросклеротического процесса. // Тер. Архив. - 1993. -N12.- С. 79-82.**

- 125 Osler, W. 1908. Diseases of the arteries, p. 426–447. In W. Osler and T. MacCrae (ed.), *Modern medicine: its theory and practice in original contributions by American and foreign authors*. Lea & Febiger, Philadelphia, Pa.
- 126 Ossei-Gerning N, Moayyedi P, Smith S, Baunholtz D, Wilson J, Axon A, et al.. *Helicobacter pylori* infection is related to atheroma in patients undergoing coronary angiography. *Cardiovasc Res* 1997; 35:120-4.)
- 127 Parsonnet J. *Helicobacter pylori*: the size of the problem. *Gut* 1998; 43 (Suppl 1):S6-S9.
- 128 Patel P, Mendall M, Carrington D, Strachan D, Leatham E, Molineaux N, et al.. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ* 1995;311:711-)
- 129 Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Molineaux N, et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ* 1995; 311:711-4.
- 130 Rathbone BJ, Martin D, Stephens J, Thompson JR, Samani NJ. *Helicobacter pylori* seropositivity in subjects with acute myocardial infarction. *Heart* 1996;76:308-11.

- 131 Reprogle M.L., Glaser S.L., Hiatt R.A., et al. Biological sex as a risk factor for *Helicobacter pylori* infection in healthy young adults. *Am J Epidemiol* 1995; 142:856-63.
- 132 Retzinger GS, DeAngelis AP, Patuto SJ. Adsorption of fibrinogen to droplets of liquid hydrophobic phases. Functionality of the bound protein and biological implications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; **18**: 1948–57)
- 133 Rezaee F, Gijbels MJ, Offerman EH et al. Overexpression of fibrinogen in ApoE*3-Leiden transgenic mice does not influence the progression of diet-induced atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2002;) **88**: 329–34
- 134 Ridker P. M. C-reactive protein and risk of future myocardial infarction and thrombotic stroke. *eur Heart J* 1998;
- 135 Ridker P. M., Kundsin R. B., Stampfer M. J. et al. Prospective study of Chlamydia pneumoniae IgG seropositivity and risks offuture myocardial infarction // *Circulation*, 1999. Vol. 99, P. 1161-64.
- 136 Ridker PM, Cushman M, Stamp.er MJ, Tracy RP, Henneskens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–9.

- 137 Ridker PM, Henneskens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risk of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 315: 88-92
- 138 Ridker PM, Henneskens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risk of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 315: 88-92
- 139 Ridker, P. M. (2003). C-reactive protein: A simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation*, 108, e81–e85.
- 140 Roivainen M, Viik-Kajander M, Palosuo T et al. *Circulation* 2000; 101: 252–7.)
- 141 Roivainen M, Viik-Kajander M, Palosuo T, et al. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:252–7.)
- 142 Rotstein R., Zeltser D., Fusman R. et al. The inflammation meter (inflatet): a new diagnostic approach to reveal the presence of an inflammatory response and for the assessment of its intensity. *Isr med assoc J* 2000;2: 476-477)
- 143 Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary

- heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;2:983–6.)
- 144 Saikku P. Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993;14:62-65
- 145 Saikku P., Leinonen M., Trnkanen L. et al. Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann Intern Med* 1992;116: 273-278.
- 146 Sammalkorpi K, Valtonen V, Kerttula Y ,Nikkila E, Taskinen MR. Changes in serum lipoprotein pattern induced by acute infections. *Metabolism* 1988;37:859–65.
- 147 Sammalkorpi, K., V. Valtonen, Y. Kerttula, E. Nikkila, and M. R. Taskinen. 1988. Changes in serum lipoprotein pattern induced by acute infections. *Metabolism*. 37: 859–865.
- 148 SchillingerM, Exner M, Mlekusch W et al. Fibrinogen predicts restenosis after endovascular treatment of the iliac arteries. *Thromb Haemost* 2002; **87**: 959–65.
- 149 Schmitz G. Herr AS, Rothe G. T-lymphocytes and monocytes in atherogenesis. *Herz* 1998; 23: 168-77.
- 150 Schmitz G. Herr AS, Rothe G. T-lymphocytes and monocytes in atherogenesis. *Herz* 1998; 23: 168-77.

- 151 Seung ha Park; Woo Kyo Jeon; Song Hoon Kim; Hong Joo Kim; Dong II Park et al. Helicobacter Pylori eradication has no effect on metabolic and inflammatory parameters. Journal of the national medical association, vol. 97, #4, April 2005, p. 508-513)
- 152 Shor, A., Kuo, C.C., and Patton, D.L. (1992) Detection of Chlamydia pneumoniae in coronary arterial fatty streaks and atheromatous plaques. S Afr Med J 82: 158–161.
- 153 Sinisalo J, Mattila K, Valtonen V, et al. Effect of 3 months of antimicrobial treatment with clarithromycin in acute non-q-wave coronary syndrome. Circulation. 2002; 105:1555-1560.
- 154 Sinisalo J., Mattila K., Nieminen M.S. et al. The effect of prolonged doxycycline therapy on Chlamydia pneumoniae serological markers, coronary heart disease risk factors and forearm basal nitric oxide production (abstract). J Antimicrob Chemother 1998;41:85-92.
- 155 Sipponen P. *Helicobacter pylori* gastritis-epidemiology. J Gastroenterol 1997; 32:273-7.
- 156 Steinmetz A., Hocke G., Sailc R., Puchous P., Fruchart K.C., Influence of serum amyloid A on cholesterol esterification in human plasma. // Biochem. Biophys. Acta- 1989.- Vol. 1006.- P.

173 - 178.

- 157 Strandberg TE, Tilvis RS, Vuoristo M, Lindroos M, Kosunen TU. Prospective study of *Helicobacter pylori* seropositivity and cardiovascular diseases in a general elderly population. *BMJ* 1997; 314:1317-8.
- 158 Strandberg TE, Tilvis RS, Vuoristo M, Lindroos M, Kosunen TU. Prospective study of *Helicobacter pylori* seropositivity and cardiovascular diseases in a general elderly population. *BMJ*. 1997;314:1317–1318.
- 159 Thom D., Grayston J.T., Siscovick D. et al. Association of prior infection with *Chlamydia pneumoniae* and angiographically demonstrated coronary artery disease. *JAMA* 1992;268:68-72.
- 160 Torgano G, Cosentini R, Mandelli C, Perondi R, Blasi F, Bertinieri G, Tien TV, Ceriani G, Tarsia P, Arosio C, Ranzi ML. Treatment of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections decreases fibrinogen plasma level in patients with ischemic heart disease. *Circulation*. 1999;99:1555–1559.
- 161 Valle J. Sipponen P., Pajares J.M. (1997). Geographical variations in *Helicobacter Pylori* gastritis and gastric cancer. *Current opinion in gastroenterology*, 13: 35-39.
- 162 Vammen S, Lindholt JS, Ostergaard L, et al. Randomized double-

- blind controlled trial of roxithromycin for prevention of abdominal aortic aneurysm expansion. *Br JSurg* 2001; 88: 1066-1072.
- 163 Vandenplas Y. *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5:1-11.
- 164 Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, Nickerson B, Orringer E, McKie V, Bellevue R, Daeschner C, Mancini EA. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease: National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 342:1855–1865.
- 165 Virchow, R. 1971. Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology, 2nd Ed. J. B. Lippincott, Philadelphia,
- 166 Wald NJ, Law MR, Morris JK, Bagnall AM. *Helicobacter pylori* infection and mortality from ischaemic heart disease :negative result from a large, prospective study. *BMJ.* 1997;315:1199–1201.)
- 167 Walter H Reinhart Fibrinogen – marker or mediator of vascular disease? *Vascular Medicine* 2003; 8: 211–216)
- 168 Walton, K. A., A. L. Cole, M. Yeh, G. Subbanagounder, S. R. Krutzik, R. L. Modlin, R. M. Lucas, J. Nakai, E. J. Smart, D. K. Vora, and J. A. Berliner. 2003. Specific phospholipid oxidation products inhibit ligand activation of Toll-like receptors 4 and 2.

- Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 23: 1197–1203.
- 169 Whincup PH, Mendall MA, Perry IJ, Strachan DP, Walker M. Prospective relations between *Helicobacter pylori* infection, coronary heart disease and stroke in middle aged men. *Heart* 1996; 75:568-72.
- 170 Whincup PH, Mendall MA, Perry IJ, Strachan DP, Walker M. Prospective relations between *Helicobacter pylori* infection, coronary heart disease, and stroke in middle-aged men. *Heart*. 1996;75:568–572.
- 171 WHO Statistics annual 1987, WHO, Geneva. WHO CVD risk factors: 1994, Geneva
- 172 Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K et al. Fibrinogen as risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 501–505)
- 173 Xia H, Redman CM. Oxysterols suppress constitutive fibrinogen expression. *Thromb Haemost* 2003; 90: 43-51).
- 174 Xiao Q, Danton MJS, Witte DP et al. Fibrinogen deficiency is compatible with the development of atherosclerosis in mice. *J Clin Invest* 1998; 101: 1184–94.
- 175 Xu, N., and A. Nilsson. 1996. Endotoxin inhibits catabolism of low density lipoproteins in vivo: an experimental study in the

- rat. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 56: 53–61.
- 176 Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, Sawai N, Kashima K, Imanishi J.. Induction of various cytoquines and development of severe mucosal inflammation by cagA gene positive *Helicobacter pylori* strains. Gut 1997; 41:442-51).
- 177 Yarnell J, Baker I, Sweetnam P, Bainton D, O'Brien J, Whitehead P, et al.. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. Circulation 1991; 83:836-44.)
- 178 Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. *Helicobacter pylori*: гастрит, дуоденит (гастродуоденит), язвенная болезнь и другие геликобактер-ассоциированные заболевания. По материалам 12-го международного форума по изучению гастродуоденальной патологии и *Helicobacter pylori*. 2-4 сентября 1999 года. Хельсинки. Рос гастроэнтерол журн 1999; 4:38-42.
- 179 Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология XXI века. РМЖ 2000; 17:697-703.
- 180 Рудык Ю,С, Смелянская М.В. Перемот С.Д. Опарин А. Л. Связь с ишемической болезнью сердца. Украинский химиотерапевтический журнал, №3, 2000)

- 181 Справочник практического врача по гастроэнтерологии.
Под ред. В.Т. Ивашкина, С.И. Рапопорта. Москва:
Советский спорт; 1999. 432 с.
- 182 Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления:
специфичность атеросклероза как воспалительного
процесса (гипотеза) // Биохимия. – 2000. – № 4. – С. 3-10.)
- 183 Титов В.Н., Кухарчук В.В. Дефицит в клетках
эссенциальных полиеновых жирных кислот как основа
патогенеза атеросклероза // Междунар. мед. журн. – 2001.
– № 2. – С. 19-28.)