

ТБИЛИССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ЕМУХВАРИ МАРИКА ГУРАМОВНА

**ОСОБЕННОСТИ АТЕРОСКЛЕРОЗА КРУПНЫХ СОСУДОВ,
РАЗВИТЫХ НА ФОНЕ ПЕРЕНЕСЁННОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ
ИНФЕКЦИИ С УЧЁТОМ СОВРЕМЕННЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ**

14.00.46 – Клинико-лабораторная диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Тбилиси - 2006

Работа выполнена в клинико-диагностической лаборатории научно-исследовательского
института медицинской радиологии

Научный руководитель - доктор медицинских наук,
профессор
Тинатин Букия

Официальные оппоненты: - доктор медицинских наук,
профессор
Нугзар Убери (14.00.01)

-доктор медицинских наук,
Циала Чинчаладзе (14.00.29)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2006 года в _____ часов на
заседании диссертационного совета m 14.01 №7 Тбилисского Государственного
Медицинского Университета (0177, Тбилиси, пр Важа-Пшавела № 33).

Ознакомиться с диссертацией можно в библиотеке Тбилисского Государственного
Медицинского Университета (0160, Тбилиси, пр Важа-Пшавела №29).

Автореферат разослан «_____» _____ 2006 года

Учёный секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

И. Джикия

Общая характеристика работы

Актуальность темы

В последнее время бытует мнение о полиэтиологической природе атеросклероза. Существуют данные о связи этого заболевания с бактериальными и вирусными инфекциями (ჩაფიქი გ. და სხვ., 2003, ყოფმობი ბ., 2003, Lusi AJ., 2000, Mayr M. et al., 2000, Bachmaier K., Le J., Penninger J.M. 2000, Rupprecht H. et al., 2001, Gimenez-Sanchez F. et al., 2001, , Sharma J. et al., 2004, Dong F., et al., 2005). Предполагается инфицирование кровеносных сосудов хламидиями в частности *Chlamydia pneumoniae* (Loscalo J., 1996, Reisen W. et al., 1997, Сумароков А.Б., Лякишев А.А., 1999, Dowell SF. et al., 2001, Gupta S., 2002, Alvaro-Gonzalez L.C. et al., 2002, ყოფმობი ბ., კაკაურობი ბ., 2003, ჩაფიქი გ. და სხვ., 2003, Hortovanyi E. et al., 2003), так как этот микроб выявляется в тканях артерий, пораженных атеросклерозом (Wimmer M.L. et al., 1996, Mazzoli S. et al., 1998, Penco M. et al. 1998, მეღქაძე ი., 2001), а серопозитивность по отношению к *Chlamydia pneumoniae* коррелирует с утолщением интима-медиального слоя стенки кровеносных сосудов (Epstein S. E. et al., 1996, Espinola-Klein C. et al., 2000, Mayr M. et al., 2000, Hortovanyi E. et al., 2003).

Высокая частота распространения хламидийных инфекции в Грузии (მეღქაძე ი., 2001, ბუკობ თ., 2002) придает большую актуальность исследованию связи между атеросклерозом и хламидийными инфекциями.

Вместе с тем, в литературе существуют данные, которые свидетельствуют против существования причинно-следственной связи между атеросклерозом и хламидийными инфекциями (Campbell L. A. et al., 1995, Kuo C.C. et al., 1995, Weiss S.M. et al., 1996, Anderson J.L. et al., 1999). Следовательно, этот вопрос требует дальнейшего исследования.

Методами клинической биохимии изучена связь липидов и белков крови с атеросклеротическим поражением кровеносных сосудов (Сумароков А.Б., Лякишев А.А., 1999, Липагина А.А., 2000, ახვლედიანი მ., 2005). Несмотря на это требует уточнения связь функционально-метаболических особенностей цитокинов, нейтрофилов и моноцитов с атеросклерозом.

Сведения литературы по данному вопросу противоположны (Шичкин В.П., 1998, Фрейдлин И.С., Назаров П.Г., 1999, Mayr M. et al., 2000, Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б., 2001, Волков В.И., Серик С.А., 2002, Воскобой В.И., Ребров А.П., 2003).

Изучение активности моноцитов и цитокинов во время атеросклероза, исследование связи *Chlamydia pneumoniae* с атеросклерозом и установление информативной ценности указанных параметров, должно способствовать выработке тактики и стратегии целенаправленного лечения.

Chlamydia pneumoniae является серьезным патогенетическим агентом внебольничных атипичных пневмоний. Атипичные пневмонии у детей, вызванные *Chlamydia pneumoniae*, встречаются как у новорожденных, так и у грудных детей и в юношеском возрасте, хотя чаще всего атипичные пневмонии встречаются в возрасте 7-15 лет (Таточенко В.К., 2002, Манзенюк И.Н., Воробьева М.С., 2006). Авторы указывают на возможную связь между хронической персистентной инфекцией, вызванной *Chlamydia pneumoniae* и атеросклерозом (Danesh J. et al., 1997, Laurila A. et al., 1997, Libby P. et al., 1997, Meniconi A. et al., 1998). Показано, что колонизация стенок артерий *Chlamydia pneumoniae* нарушает гомеостаз эндотелия кровеносных сосудов и приводит к развитию атеросклеротического процесса и образованию хронической сосудистой патологии. Предполагают, что указанным явлениям

содействует многократное реинфицирование и также развитие хронического процесса в детском возрасте, с последующей вялотекущей аутоиммунной реакцией и образованием воспалительного процесса. (Таточенко В.К., 2002, Манзенюк И.Н., Воробьева М.С., 2006).

Все сказанное выше приводит к предположению о связи развития атеросклероза у взрослых людей с их инфицированием хламидиями в детском возрасте.

Исследование этого вопроса будет содействовать выработке нового подхода к лечению пациентов, инфицированных хламидиями в детском возрасте и принятию превентивных мер развития атеросклероза.

Цель работы: Выработка диагностически информативных критериев гематологических и биохимических исследований и их комбинаций с целью установления единых оснований атеросклероза крупных сосудов, патогенеза атеросклероза и воспалительных процессов и также выявление связи инфицирования *Chlamydia pneumoniae* в детском возрасте с атеросклерозом.

Задачи исследования:

- Определение количества и метаболической активности лейкоцитов при атеросклеротическом поражении сонных артерий.
- Определение цитокинов (Интерлейкина-1- β , Интерлейкина-10 и TNF- α) при атеросклеротическом поражении сонных артерий.
- Установление связи между степенью стеноза сонных артерий, толщиной интима-медиального слоя, внутриклеточным метаболизмом лейкоцитов, интерлейкинами и *Chlamydia pneumoniae*.
- Установление связи между инфицированием *Chlamydia pneumoniae* в детском возрасте и развитием атеросклероза в последующей жизни.

Научная новизна:

Впервые изучена взаимосвязь между степенью стеноза сонных артерий, толщиной интима-медиального слоя, внутриклеточным метаболизмом лейкоцитов, интерлейкинами и *Chlamydia pneumoniae*. Определена информативность указанных параметров для выработки тактики и стратегии целенаправленного лечения больных атеросклерозом. Впервые установлена связь между инфицированием *Chlamydia pneumoniae* в детском возрасте и развитием атеросклероза в дальнейшем периоде жизни. Показана связь между развитием атипичных пневмоний в детском возрасте с атеросклеротическим поражением артерий.

Основные положения, выносимые на защиту:

Параметры функционально-метаболического состояния лейкоцитов (содержание фосфолипидов и гликогена в ПМЛ, миэлопероксидазная активность ПМЛ), показатели липидного спектра крови (общий холестерол, холестерол липопротеинов высокой плотности, холестерол липопротеинов низкой плотности, триглицериды, аполипопротеин-A-1, аполипопротеин -B), проинфламаторные интерлейкины (IL-1 β , IL-10;) коррелируют со степенью стеноза сонных артерий и толщиной интима-медиального слоя у пациентов с атеросклеротическим поражением восходящей аорты и сонных артерий, болеющих хламидиозной инфекцией. Это дает возможность использования указанных параметров в качестве маркера атеросклероза и индикаторно-лабораторного теста активности процесса. Инфицирование *Chlamydia pneumoniae* в детском возрасте является риск-фактором, осложняющим клиническую картину течения атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца, что следует учитывать при выработке тактики лечения указанного контингента больных.

Апробация работы:

Предварительное обсуждение работы было проведено 10 мая 2006 года на расширенном заседании кафедры клинко-лабораторной диагностики ТГМУ Государственной медицинской академии.

Материалы диссертации были доложены на XV Международном симпозиуме "Медикаментозное лечение нарушений липидного метаболизма" (2004 г. Венеция, Италия) и на XIV Международном симпозиуме по атеросклерозу (2006 г. Рим, Италия).

Практическая ценность работы:

Данные собственных исследований (корреляция степени стеноза сонных артерий, атеросклеротического поражения коронарных артерий, метаболической активности лейкоцитов, интерлейкинов и *Chlamidia pneumoniae*) информативны для выработки тактики и стратегии целенаправленного лечения больных атеросклерозом.

Публикации: На тему диссертации опубликовано 6 научных статей.

Объем и структура диссертаций: Диссертация представлена в виде печатного текста компьютерного набора объемом 137 страниц и состоит из введения, 4-х глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы (всего 233 источника).

В работе представлены 11 таблиц, 19 диаграмм, 3 фотографий.

Содержание работы

Материал и методы исследования:

Представленная работа выполнена в лаборатории клинической диагностики, в отделениях ультразвуковой диагностики и компьютерной томографии научно-исследовательского института медицинской радиологии.

Рабочий материал составили 132 пациента, 96 мужчин (63.9%) и 36 женщин (36.1%). Исследования в основном проводились рандомизировано. Пациенты были разделены на три группы. Контрольная группа состояла из 42 практически здоровых лиц. Всем пациентам был поставлен диагноз - ишемическая болезнь сердца (ИБС). II-IV функциональный класс стенокардии был установлен у 67 пациентов (54.9%), гипертоническая болезнь – у 87 пациентов (71.3%)(Таблица 1)

Дуплекс-сканирование сонных артерий производили ультразвуковым сканером ACUSON CV70, с линейным датчиком частоты 5-10 МГц в режиме импульсного доплера. В трансверсальных и продольных срезах измеряли степень стеноза. Степень стеноза меньше 50% оценивалась как гемодинамически незначительная, больше 50% - как гемодинамически значительная. Интима-медиальный слой (ИМС) исследовали на 200 мм. проксимально от бифуркации общей сонной артерий. ИМС считали утолщенным когда его толщина превышала 1 мм. В случае необходимости (в условиях лоцирования атеросклеротической бляшки) изображение увеличивали по программе Expand.

Спиральная компьютерно-томографическая ангиография проводилась на спиральном компьютерном томографе "Somatom Balance" ("Siemens", Германия) методами трехмерного реконструктивного изображения MPR, MIP, SSD.

Эхокардиографические исследования проводились ультразвуковым сканером ACUSON CV70, с секторальным датчиком частоты 2-4 МГц.

Пациенты были объединены в группы по толщине ИМС, установленной дуплекс-сканированием. (Таблица 2)

При исследовании периферической крови подсчитывали общее количество лейкоцитов, формулу лейкоцитов и внутриклеточные ингредиенты полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЛ). Внутриклеточный метаболизм нейтрофилов определяли цитохимическими компонентами. В частности, определяли активность миэлопероксидазы, содержание фосфолипидов и гликогена.

Гликоген выявляли по методу Шабадаша. Для определения фосфолипидов использовали метод обработки препаратов Шихан-Сторра. Метод Грехема-Кнолля использовали для определения активности пероксидазы.

Цитохимические реакции оценивали количественным методом с вычислением среднего цитохимического коэффициента (СЦК):

$$\text{СЦК} = 0 \times a + 1 \times b + 2 \times c + 3 \times d + 4 \times g / 100$$

где a - процент клеток, в цитоплазме которых не был отмечен искомый ингредиент, b – искомый ингредиент отмечен в малых количествах, c-искомый ингредиент отмечен в умеренных количествах, d–в средних количествах, g–в большом количестве.

Для исследования цитокинов в сыворотке крови использовали метод ELISA. Реагенты представляли комплект DIACLONE (Франция). Определяли интерлейкины (IL-1 β , IL-10) и фактор некроза опухоли (TNF- α).

Для количественной оценки антител Chlamidia Pneumoniae в сыворотке крови исследовали IgM и IgG с использованием метода ELIS и реагентов R-Biopharm с комплектом AG (Германия).

Исследование липидов в сыворотке крови проводили с использованием следующих референтных методов:

Общий холестерол (ОХ) определяли ферментно-глюкозооксидазным методом GOD-PAP. Холестерол липопротеинов высокой плотности (ХЛВП) определяли методом преципитации с дальнейшим исследованием супернатанта. ХЛНП определяли прямым методом с использованием энзимореактивов имеющих неспецифический сурфактант по отношению к ХЛНП.

Триглицериды (ТГ) определяли энзиматическим методом GPO-PAP. Апо-А-1 и Апо-В определяли иммунотурбидметрическим методом с образованием преципитата со специфическими антителами. В качестве реагентов были использованы комплекты ROCHE DIAGNOSTICS и HUMAN.

Все указанные выше биохимические исследования были проведены посредством автоматического биохимического анализатора „COBAS EMIRA” (ROCHE DIAGNOSTICS-Швейцария).

Кровь забирали из вены, натощак.

Ежедневный внутрилабораторный контроль осуществляли контрольными сыворотками Humatrol и калибратором Serodos фирмы Human.

Полученные данные обрабатывали современными методами статистической вариации (Програмное обеспечение Windows, SPSS) с формированием в Excel. Из статистических измерений была использована выборочная средняя арифметическая M , средняя арифметическая ошибка m , среднее стандартное отклонение σ . Для установления достоверности разницы между средними арифметическими использовали критерий Стьюдента t

$$\begin{aligned} \text{если } n_1 = n_2 \quad t &= \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1' + m_1''}} \\ \text{если } n_1 \neq n_2 \quad t &= \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1)\sigma_1^2 + (n_2 - 1)\sigma_2^2}{n_1 \cdot n_2 - 2}}} \end{aligned}$$

и сравнивали с распределением Стьюдента. Если $P > 0,05$, разница недостоверна, а если $P < 0,05$ – разница достоверна.

Результаты исследования и их обсуждение

Изменение гематологических и биохимических показателей у пациентов с ИБС при атеросклеротическом поражении восходящей аорты.

Все лабораторные параметры 42 испытуемых контрольной группы не выходили из рамок общепринятой нормы.

Анализ гематологических и биохимических параметров показал, что у больных ИБС при атеросклеротическом поражении восходящей аорты имеют место разнообразные изменения внутриклеточного метаболизма ПМЛ, липидного спектра крови и интерлейкинов (Таблица 3)

Общее количество лейкоцитов приближалось к аналогичному показателю контрольной группы ($p > 0,05$).

Процентное количество нейтрофилов было увеличено, а абсолютное количество недостоверно превышало контрольный показатель.

Количество моноцитов было увеличено на 55.7%-ов по сравнению с контрольным показателем, а абсолютное количество этих клеток выросло на 62.3%.

СОЭ имела тенденцию к росту по сравнению с контролем ($p < 0,05$), хотя указанный параметр оставался в рамках нормы.

Изучение метаболической активности ПМЛ показало, что СЦК фосфолипидов был увеличен по сравнению с нормой. СЦК гликогена ПМЛ вырос на 19.2%.

Изучение ферментов, локализованных в цитоплазме ПМЛ показало, что СЦК миелопероксидазы был увеличен по сравнению с контрольным показателем.

Количество ОХ по сравнению с контролем ($4,59 \pm 0,13$) было увеличено умеренно - на 26%.

Количество ЛВП по сравнению с контролем было уменьшено на 56.7% ($p < 0,05$).

В противоположность антиатерогенного ХЛВП, ХЛНП в указанной подгруппе было увеличено достоверно ($P < 0,05$) по сравнению с контрольным параметром ($1,74 \pm 0,106$). Количество ТГ было увеличено на 33.5% по сравнению с контрольным показателем ($1,12 \pm 0,97$ ммоль/л).

Количество АПО-А-1 было уменьшено только на 0.5% по сравнению с контролем и разница между этими двумя показателями была недостоверной ($P > 0,5$).

У больных ИБС показатель АПО-В был увеличен на 55,8% по сравнению с контролем ($P < 0,05$).

Концентрация IL-1 β была резко увеличена, а IL-10 - уменьшена. TNF- α у пациентов с атеросклеротическим поражением восходящей аорты был незначительно увеличен по сравнению с контрольным показателем ($P < 0,05$).

Изменения гематологических и лабораторных показателей у больных дисциркуляторной энцефаллопатией при атеросклеротическом поражении крупных кровеносных сосудов

Пациенты были разделены на 2 подгруппы. Подгруппа 1 - 20 больных (средний возраст $54,8 \pm 2,9$ лет) с гемодинамически незначительным стенозом сонных артерий (<50%). II подгруппа - 20 пациентов (средний возраст $58,6 \pm 2,17$ лет), с гемодинамически значительным стенозом (>50%).

В I подгруппе средний показатель толщины ИМС достигал $1,2 \pm 0,28$ мм. Только у трех пациентов (14,2%) толщина ИМС была меньше одного мм. (Диаграмма 1)

Во II подгруппе средний показатель толщины ИМС достигал $1,23 \pm 0,21$ мм. Только у четырех пациентов (13,7%) толщина ИМС была больше 1,3 мм. (Диаграмма 2)

Общее количество лейкоцитов не превышало достоверно ($P > 0,5$) аналогичный показатель контрольной группы ($6,46 \pm 0,324 \cdot 10^9$ /л). В то же время изменение абсолютного количества нейтрофилов было аналогичным таковому у лейкоцитов ($P > 0,5$). Процентное количество моноцитов по сравнению с контролем ($5,4 \pm 0,3\%$) было достоверно увеличено ($P < 0,05$). Что касается абсолютного количества этих клеток, оно было также увеличено. СОЭ по сравнению с контрольным показателем ($5,2 \pm 0,43$) было увеличено незначительно и к тому же, не превышало нормальный уровень.

Функциональные гематологические параметры у больных дисциркуляторной энцефаллопатией с гемодинамически незначительным стенозом носили специфический характер.

Исследование метаболизма показало, что в I подгруппе СЦК фосфолипидов значительно превышало контрольный показатель ($P < 0,05$).

СЦК гликогена в ПМЛ увеличился достоверно ($P < 0,05$). по сравнению с контролем ($2,68 \pm 0,027$).

Изучение активности ферментов, локализованных в цитоплазме ПМЛ показало, что СЦК активности миелопероксидазы в I подгруппе II группы больных был значительно выше контрольного показателя ($2,13 \pm 0,073$) с высокой степенью достоверности ($P < 0,05$).

Исследование липидного статуса сыворотки крови выявило увеличение количества ОХ по сравнению с контролем. Атерогенная фракция липопротеинов – ХЛВП была уменьшена ($P < 0,05$) по сравнению с контролем ($1,43 \pm 0,035$ ммоль/л.) а антиатерогенная фракция ХЛНП оказалась увеличенной.

Количество триглицеридов было на 54.5% больше по сравнению с контролем ($P < 0,05$).

Количество АПО-А-1 в контрольной группе составило $172,07 \pm 4,712$ мг/дл. Во II группе, в I подгруппе этот показатель был резко уменьшен, АПО-В был увеличен достоверно ($P < 0,05$).

Определение концентрации интерлейкинов показало, что количество IL-1 β не превышало достоверно контрольный показатель ($P > 0,5$). IL-10, у больных I подгруппы был увеличен недостоверно по сравнению с контролем ($P > 0,5$). Некротический фактор опухоли – TNF- α - был достоверно увеличен в количестве.

При дисциркуляторной энцефаллопатии у больных с гемодинамически значительным стенозом сонных артерий количество лейкоцитов не отличалось от контрольного показателя ($P > 0,5$), но по сравнению с показателем I подгруппы было увеличено на 2.5%. СОЭ в данной подгруппе было достоверно увеличено ($P < 0,05$) на 10.9% по сравнению с показателем предшествующей подгруппы.

Абсолютное количество нейтрофилов по сравнению с контрольным показателем выросло на 18.7%, а по сравнению с показателем I подгруппы – уменьшилось на 3.0 %.

Процентное количество нейтрофилов во II подгруппе было идентичным показателям I подгруппы.

Как процентное, так и абсолютное количество моноцитов было увеличено как по сравнению с контролем, так и с предшествующей группой ($P < 0,05$).

Величина СЦК фосфолипидов в цитоплазме было увеличено ($P < 0,05$) по сравнению с контролем ($1,6 \pm 0,048$), хотя по сравнению с аналогичным показателем первой подгруппы ($2,542 \pm 0,039$) увеличивалось лишь на 1.1 %

СЦК гликогена в ПМЛ был увеличен достоверно ($P < 0,05$) по сравнению с контрольным показателем ($2,68 \pm 0,027$), а по сравнению с подгруппой I было увеличено на 6,8 %.

Во II подгруппе СЦК активности миелопероксидазы был значительно увеличен ($P < 0,05$). Разница между I и II подгруппами по этому показателю составила 8,82%.

Изучение липидного спектра крови показало, что количество общего холестерина в II подгруппе было увеличено на 43.9 % по сравнению с контролем ($4,59 \pm 0,133$ ммоль/л.) и эта разница была достоверной ($P < 0,05$). Во II подгруппе указанный показатель был увеличен на 20.9% по сравнению с I подгруппой.

Определение антиатерогенной фракции липидов – ХЛВП показало, что этот параметр во II подгруппе был уменьшен на 36.5% ($P < 0,05$), тогда как по отношению к аналогичному показателю в I подгруппе, уменьшался только на 0,5%.

Количество триглицеридов во II подгруппе было увеличено достоверно ($P < 0,05$), а по сравнению с показателями I подгруппы увеличивалось только на 0.5 %.

Количество АПО-А-1 незначительно уменьшалось по сравнению с контролем ($172,07 \pm 4,72$ мг/дл). Следует отметить, что количество АПО-А-1 в обеих группах изменялось

одинаково. Что касается АПО-В, его количество было достоверно и резко увеличено ($P < 0,05$). Во II подгруппе этот показатель превышал таковой I подгруппы ($249,4 \pm 0,7$ мг./дл.) на 3,7 %.

IL-1 β было увеличено по сравнению с контрольным показателем ($1,19 \pm 0,028$ пг./мл.). По сравнению с предшествующей группой количество IL-1 β оказалось увеличенным на 11,2 %.

IL-10 значительно отличался от контрольного показателя ($P < 0,05$) а по сравнению с I подгруппой было зафиксировано уменьшение его количества на 14,8%.

TNF- α был увеличен на 42,2 % по сравнению с контролем, хотя незначительно отличался от аналогичного показателя I подгруппы.

Изменения гематологических и биохимических параметров у пациентов, перенесших ишемический инсульт при атеросклеротическом поражении сонных артерий и восходящей аорты

В I подгруппе больных экстракраниальное дуплекс-сканирование выявило средний показатель толщины ИМС $1,23 \pm 0,18$ мм.. Только у 4-х больных (26,6 %) этот параметр был меньше 1 мм. (Диаграмма 3)

Во II подгруппе толщина ИМС составила $1,30 \pm 0,23$ и ни в одном случае указанные параметр не приближался к контрольному показателю.

Общее количество лейкоцитов в I подгруппе недостоверно отличалось от контроля ($p > 0,5$). Процентное количество нейтрофилов по сравнению с контролем было увеличено на 10,8 % а абсолютное количество на 50% ($p < 0,05$).

СЦК фосфолипидов в I подгруппе статистически достоверно отличался от контрольного показателя ($1,6 \pm 0,048$).

СЦК гликогена, локализованного в цитоплазме ПМЛ, значительно было увеличено по сравнению с контрольной величиной ($2,68 \pm 0,027$). СЦК миэлопероксидазы также превосходил контрольный показатель ($2,13 \pm 0,073$). Количество ОХ было выше такового в контрольной группе ($p < 0,05$), ХЛВП был уменьшен, а ХЛНП наоборот – увеличен.

Показатели атерогенной фракции липидов статистически достоверно отличались от аналогичных показателей контрольной группы ($p < 0,05$).

Количество АПО-А-1 уменьшалось, а АПО-В увеличивалось значительно ($p < 0,05$).

В I подгруппе IL-1 β увеличивался значительно по сравнению с контролем ($P < 0,05$).

Показатель IL-10 в I подгруппе оказался уменьшенным ($p < 0,05$).

В данной группе больных некротический фактор опухоли был намного больше контрольной величины.

Во второй подгруппе общее количество лейкоцитов, абсолютное количество нейтрофилов, процентное содержание нейтрофилов и моноцитов было значительно выше контрольного показателя ($p < 0,05$).

СОЭ было выше контрольного показателя на 55,5%.

СЦК фосфолипидов достоверно ($p < 0,05$) отличался от контрольного показателя ($1,6 \pm 0,048$).

По сравнению с I подгруппой, указанная величина выросла на 8,7%. СЦК гликогена был увеличен ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной величиной ($2,68 \pm 0,027$). По сравнению с предшествующей группой этот показатель был увеличен лишь на 1,9%.

Изменения ферментной активности ПМЛ в группе носили следующий характер. СЦК миэлопероксидазы был увеличен достоверно ($p < 0.05$) по сравнению с контрольным показателем ($2,13 \pm 0,073$).

У больных перенесших инсульт, при гемодинамически значительном стенозе, определение липидного статуса крови показало, что количество ОХ было значительно выше контрольной величины ($4,59 \pm 0,133$). По сравнению с I подгруппой, указанный параметр был увеличен на 10,4%.

Холестерол ЛВП, представляющий собой антиатерогенную фракцию липидов, был достоверно уменьшен ($p < 0,05$) в анализируемой группе по сравнению с контрольным показателем ($1,43 \pm 0,035$ ммоль/л), а по сравнению с подгруппой I был уменьшен на 18,4%.

Показатель атерогенной фракции – ХЛНП изменялся своеобразно. В частности, резко увеличивался ($p < 0,05$) по сравнению с контролем ($1,74 \pm 0,106$ ммоль/л) а в сравнении с I подгруппой нарастал на 23,4%.

Среднее количество ТГ во II подгруппе больных было увеличено по сравнению с контрольным показателем.

Характер изменения апопротеинов соответствовал ХЛНП и ХЛВП показателям. В частности, количество АПО-А-1 по сравнению с контрольным показателем ($172 \pm 0,07$ мг/дл) был уменьшен, и по отношению с данной величиной в первой подгруппе – был меньше на 1,5%.

Количество АПО-В превышало ($p < 0,05$) контрольный показатель ($113,2 \pm 5,091$ пг./мл) хотя следует отметить, что по сравнению с показателями первой подгруппы был увеличен только на 2,7%.

Концентрация проинфламаторного интерлейкина IL-1 β во II подгруппе больных была резко увеличена по сравнению с контролем ($1,19 \pm 0,028$ пг./мл.), в то время как количество антиинфламаторного IL-10 было уменьшено. По сравнению с показателями предшествующей подгруппы данные величины увеличились на 28,3% и уменьшились на 17,9% соответственно. TNF α было достоверно ($P < 0.05$) больше контрольного показателя ($4,0 \pm 0,2$ пг./мл.).

Полученные нами данные дают основание думать, что во время ИБС имеет место воспалительный процесс, индикатором которого должно служить изменение лабораторных параметров крови, в частности увеличение количества лейкоцитов и нейтрофилов. Увеличение количества нейтрофилов еще раз подтверждает правомерность предположения о полиэтиологической природе атеросклероза (Баджурдз Г. და სხვ., 2003, ჟოჯ'ბოდუ ბ., 2003, Lysis AJ. , 2000, Maug M. et al., 2000, Bachmaier K, Le J., Penninger J.M. 2000, Rupprecht H. et al., 2001, Gimenez-Sanchez F. et al., 2001, , Sharma J. et al., 2004, Dong F., et al., 2005).

Увеличение количества холестерина в крови испытуемых больных, согласуется с данными литературы об увеличении уровня холестерина на фоне ИБС (Затейщиков Д.А., 1997, Титов В.Н., 1997, 1998, 2000, De Backer G., 2003). Наличие аполипопротеинов считается риск-фактором атеросклероза. Полученные нами данные подтверждают распространенное мнение о том, что АПО-В является обязательным компонентом атерогенных липопротеинов и представляет собой фактор, способствующий развитию заболевания коронарных сосудов (Whayne T. et al., 1991, Avogaro P. et al. 1995, Парфенова Н.С., Шестов Д.Б., 1995, Hamsten A. et al., 1995, Suderman A. et al., 1997, Foger G. et al., 1998, სხვგუგდობო მ., 2005) и что высокое содержание этого вещества в плазме крови достоверно коррелирует с инфарктом миокарда (Whayne T. et al., 1991, Avogaro P. et al. 1995, Suderman A. et al., 1997, Foger G. et al., 1998.).

С клинической точки зрения можно выделить наиболее осложненный вариант ИБС – атеросклеротическое поражение восходящей аорты и каротидных артерий. Сравнивая

результаты анализа крови этих больных с показателями пациентов с атеросклеротическим поражением восходящей аорты и больных с дисциркуляторной энцефалопатией, можно увидеть, что в большинстве случаев, отклонение от нормы параметров крови проявляется отчётливее у больных с атеросклеротическим поражением восходящей аорты и каротидных артерий.

Гематологические и биохимические показатели у больных с положительной реакцией на *Chlamidia pneumoniae*

Нами отдельно была образована группа больных с ИБС, у которых была выявлена положительная реакция на IgG и IGM, что указывает на наличие инфекции *Chlamidia pneumoniae*.

Из таблицы 4 видно, что во всех трех группах испытуемых, отмечена серопозитивность по отношению к IgG. Серопозитивность по отношению к IgM выявлена только в первой группе больных.

Все пациенты указанных групп были исследованы по биохимическим и иммунологическим параметрам крови (таблица 5).

У больных хламидиозом, почти все параметры крови, отличающиеся от контрольных показателей, количественно превосходили соответствующие величины групп больных, у которых не был подтвержден диагноз хламидийной инфекции. Таким образом, можно увидеть определенную связь между клиническими параметрами атеросклероза, параклиническими параметрами и хламидиозом.

О значении хламидиозной инфекции в развитии атеросклероза указывает эффективность применения антибиотиков в лечении ИБС, что по мнению авторов (Whimmer M.L., et al., 1996, Muhlestein JB, et al., 1998, Ostergaard L, et al., 2001, Neumann F, et al., 200) подтверждает полиэтиологическое происхождение атеросклероза.

Исходя из литературных данных, и также на основании результатов собственных исследований, мы предполагаем, что желательное включение антибиотикотерапии для лечения ИБС. В то же время, следует подчеркнуть, что когда у больного проявляется серопозитивность по отношению к IgG и IgM иммуноглобулинов, и следовательно, есть основание предполагать наличие хламидийной инфекции, включение антибиотиков в курс лечения является необходимой мерой терапии.

Включение антибиотиков в курс лечения желательно и в том случае, когда не удается обнаружить антитела, так как иммунохимический анализ на наличие антител может дать отрицательный результат и в случае хламидийной инфекции. Это предположение подтверждают данные литературы, согласно которым на фоне хламидийной инфекции антитела, в определенных случаях, не могут быть обнаружены. (Campbell L. A., et al., 1995, Dahlen G. N., et al., 1995, Danesh J, et al., 2000).

Гематологические и биохимические показатели у больных с серопозитивностью к *Chlamidia pneumoniae* и с повторяющимися пневмониями в анамнезе, в детском возрасте.

Мы изучили анамнез больных с серопозитивностью к *Chlamidia pneumoniae* и установили, болели ли они пневмонией в детском возрасте. Оказалось, что часть пациентов (13 человек) несколько раз болели пневмонией в возрасте 7-14 лет.

Из таблицы 6 видно, что у пациентов с серопозитивностью к *Chlamidia pneumoniae*, были отмечены случаи заболевания пневмонией в детском возрасте. Среди трех больных с атеросклерозом восходящей аорты пневмония была отмечена в 33,3 %-ах (1 пациент), среди 16 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией – в 18,7%-ах (1 пациент) а в 35 случаях

атеросклероза восходящей аорты и сонных артерий – в 74.2 %-ах (26 пациент). У всех больных отмечена гемодинамически значительная степень стеноза артерий.

Из таблицы 7 видно, что количество лейкоцитов, моноцитов и нейтрофилов и также содержание фосфолипидов, холестерина и аполипопротеинов выше у больных с повторяющимися пневмониями.

Таким образом, среди больных с серопозитивностью к *Chlamidia pneumoniae*, наиболее часто в детском возрасте пневмонией болели пациенты с атеросклерозом восходящей аорты и сонных артерий. У этих больных отмечена гемодинамически значительная степень стеноза артерий.

Вместе с тем, среди больных с серопозитивностью к *Chlamidia pneumoniae*, изменения параметров крови, характерные для атеросклероза, сильнее выражены у пациентов с пневмониями в анамнезе.

Заключение

1. При атеросклеротическом поражении сонных артерий, течение заболевания и эффективность лечения находится в тесной связи с количеством клеток периферической крови и их функционально-метаболическим состоянием. Целенаправленность реакции фагоцитоза в ПМЛ, увеличение количества фосфолипидов и гликогена, стимуляция и миэлопероксидазной активности дает основание предположить взаимосвязь между атеросклеротической и неспецифической активностью организма. Указанное может иметь значение для выявления новых гуморальных факторов патогенеза атеросклероза.

2. Увеличение содержания гликогена и фосфолипидов в ПМЛ с сопутствующими гиперхолестеролемией и гипертриглицеридемией может быть рассмотрено в качестве индикаторного теста атеросклероза.

3. У пациентов, перенёвших ишемический инсульт, выявлен рост пероксидазной активности в цитоплазме ПМЛ, коррелирующий со степенью стеноза СА и прогрессированием толщины ИМС.

4. Наряду с прогрессированием атеросклеротического поражения сонных артерий, гиперпродукции IL-1 β и IL-10 параллельно гиперхолестеролемии, увеличения АПО-В, сопутствует незначительное увеличение общего количества лейкоцитов и абсолютного количества ПМЛ.

5. Параметры крови пациентов с ИБС на фоне хламидиозной инфекции значительно отличаются от параметров крови больных с ИБС без хламидиозной инфекции. В частности, у больных с ИБС на фоне хламидиозной инфекции количество нейтрофилов и лейкоцитов, СЦК фосфолипидов, гликогена и миэлопероксидазы, а также количество холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, АПО-В и концентрация некротического фактора опухоли и проинфламаторного интерлейкина 1 β превосходят аналогичные параметры крови больных ИБС без хламидиозной инфекции.

6. Инфицирование *Chlamidia pneumoniae* в детском возрасте представляет собой возможный риск-фактор развития атеросклероза восходящей аорты и сонных артерий в последующей жизни, осложняющий течение атеросклероза артерий.

Практические рекомендации

1. Определение количества лейкоцитов и их морфо-функционального состояния при атеросклеротическом поражении сонных артерий дает возможность оценки неспецифической реактивности организма, что может способствовать эффективности прогнозирования и лечения заболевания.

2. Взаимосвязь параметров функционально-метаболического состояния лейкоцитов (содержание фосфолипидов и гликогена в ПМЛ, миэлопероксидазная активность ПМН), показателей липидного спектра крови (ОХ, ХЛВП, ХЛНП, ТГ, АПО-А-1, АПО-В), проинфламаторных интерлекинов (IL-1 β , IL-10) со степенью стеноза сонных артерий и толщиной интима-медиального слоя у больных с атеросклеротическим поражением восходящей аорты и сонных артерий, с наличием хламидиозной инфекции, дает возможность использования указанных параметров в качестве маркера атеросклероза и индикаторно-лабораторного теста активности процесса.

3. Наличие пневмонии в анамнезе представляет собой риск-фактор, осложняющий клиническое течение атеросклероза. Поэтому в лечении указанного контингента больных рекомендуется проведение всестороннего мониторинга лабораторных исследований в том числе установление наличия антигена *Chlamydia pneumoniae*

Таблица 1.

Распределение пациентов по возрасту и полу

Группы	Общее количество	Пол		Средний возраст	
		Муж	Жен	Муж	Жен
Атеросклеротическое поражение восходящей аорты (Группа I)	44	27	17	55,7±1.6	61,1±1,6
Каротидный атеросклероз (Группа II)	40	29	11	54.8±2.9	
Подгруппа I : Степень стеноза <50%	20	13	7		
Подгруппа II : Степень стеноза >50%	20	14	6		
Атеросклероз восходящей аорты и каротидных артерий (Группа III):	38	30	8	64.39±1.6	
Подгруппа I : Степень стеноза <50% (гемодинамический незначительная)	20	10	10		
Подгруппа II : Степень стеноза >50% (гемодинамический значительная)	18	15	3		
Контрольная группа	42	26	16	52.3±1.4	

Таблица 2.

Группы пациентов по толщине ИМС

Группы пациентов	Подгруппы пациентов	Толщина ИМС мм.	Количество пациентов %
II	I	1.2±0.28	85.8
		<1	14.2
	II	1.23±0.21	86.3
		>1.3	13.7
III	I	1.23±0.18	26.6
	II	1.30±0.23	100

Изменения лабораторных параметров у пациентов серопозитивных по отношению к *Chlamidia pneumoniae*

показатели Лабораторные крови	Д И А Г Н О З					
	Атеросклероз восходящей аорты	Атеросклеротическое поражение сонных артерий		Атеросклеротическое поражение восходящей аорты и сонных артерий		пациенты серопозитивные по отношению к IgG и IgM
		I подгруппа	II подгруппа	I подгруппа	II подгруппа	
Лейкоциты	7.55±0.17	7.11±0.30	7.29±0.42	7.51±0.4	7.92±0.25	8.0±0.12
Нейтрофиллы%	73.0±0.32%	74.0±0.30	74.0±0.30	73.6±0.31	74.1±0.3	74.1±0.01
Абсолютное количество нейтрофилов	5.5±0.13	7.11±0.30	5.4±0.3	5.53±0.3	5.87±0.2	5.9±0.3
Моноциты %	12.2±0.2	11.3±0.3	13.4±0.3	10.9±0.2	12.8±0.3	13.5±0.1
Абсолютное количество моноцитов	0.92±0.02	0.8±0.039	0.97±0.06	0.81±0.045	0.97±0.06	0.1±0.02
Фосфолипиды	2.64±0.03	2.542±0.039	2.671±0.04	2.71±0.38	2.96±0.04	3.0±0.05
Гликоген	3.317±0.04	3.238±0.061	3.47±0.041	3.597±0.03	3.667±0.02	3.7±0.1
Миэлопероксидаза	3.72±0.5	3.7±0.017	3.7±0.02	3.92±0.036	3.98±0.043	4.0±0.03
Общий холестерол	6.2±0.077	6.47±0.08	8.18±0.23	6.58±0.22	7.34±0.049	8.2±0.01
Холестерол ЛВП	0.91±0.022	1.05±0.03	1.05±0.021	1.09±0.03	0.92±0.02	0.92±0.1
Холестерол ЛНП	4.02±0.177	5.54±0.97	5.54±0.98	4.075±0.13	5.322±0.114	6.12±0.8
Триглицериды	1.689±0.094	2.50±0.03	2.48±0.1	1.690±0.08	3.169±0.068	3.2±0.04
АПО-А	171.6±4.72	109.5±0.9	100.4±0.9	109.2±1.0	107.6±1.2	101.3±1.01
АПО-В	256.1±2.6	249.4±0.7	259.1±0.7	251.2±1.4	258.2±3.0	259.8±2.21
IL-1	37.31±0.2	38.49±0.3	43.33±0.81	43.21±0.57	60.22±0.85	61.0±0.7
IL-10	18.3±0.4	17.5±0.5	15.3±0.6	13.2±0.5	11.2±0.7	11.1±0.6
TNF-α	5.8±0.4	6.1±0.5	7.0±0.3	7.4±0.8	8.4±0.3	8.6±0.1

Таблица 4.

Пациенты серопозитивные по отношению к *Chlamidia pneumoniae*

Группы больных	Общее количество	IgG – серопозитивные		IGM – серопозитивные	
		жен	муж	жен	муж
Атеросклеротическое поражение восходящей аорты I группа	3	1	2	-	2
II группа – дисциркуляторная энцефалопатия:					
I подгруппа (степень <50%)	8	3	5	-	-
II подгруппа (степень стеноза >50%)	8	4	4	-	-

III подгруппа –атеросклероз восходящей аорты и каротидных артерий					
I подгруппа (степень <50%)	7	3	4	-	-
II подгруппа(степень стеноза>50%)	8	4	4	-	-
Общий показатель для всех групп	34	15	19	-	2

Таблица 5

Изменение биохимических и иммунологических показателей крови при позитивной реакции к IgG и IgM Chlamidia pneumoniae

Лабораторные показатели крови	Пациенты позитивные к IgG и IgM
Лейкоциты	8.0±0.12
Нейтрофиллы%	74.1±0.01
Абсолютное количество нейтрофилов	5.9±0.3
Моноциты %	13.5±0.1
Абсолютное количество моноцитов	0.1±0.02
Фосфолипиды	3.0±0.05
Гликоген	3.7±0.1
Миэлопероксидаза	4.0±0.03
Общий холестерол	8.2±0.01
Холестерол ЛВП	0.92±0.1
Холестерол ЛНП	6.12±0.8
Триглицериды	3.2±0.04
АПО-А	101.3±1.01
АПО-В	259.8±2.21
IL-1	61.0±0.7
IL-10	11.1±0.6
TNF-α	8.6±0.1

Таблица 6

Частота заболевания пневмонией относительно пола, возраста и диагноза

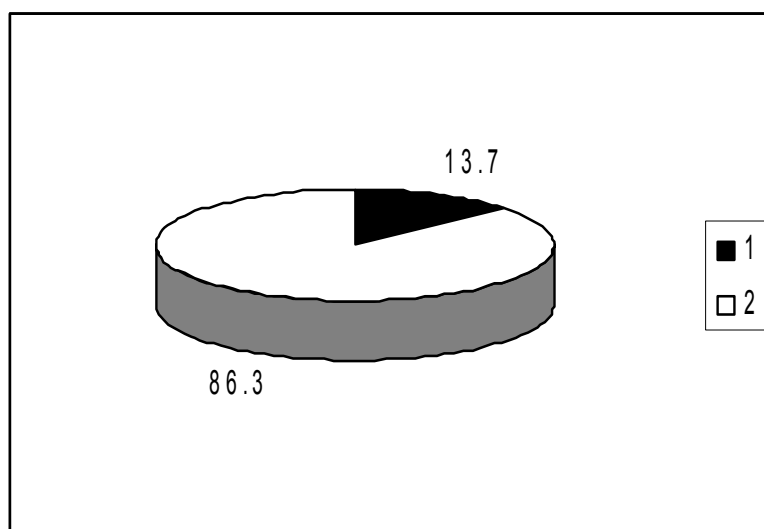
Пациенты	Количество	Диагноз	Качество стеноза артерии	Случаи заболевания пневмонией	
				количество	Возраст в период заболевания
Женщины	-	Атеросклероз восходящей аорты	-	-	-
Мужчины	1		>50	3-4	7-15
Женщины	-	Дисциркуляторная энцефаллопатия	-	-	-
Мужчины	1		>50	4	9-17
Женщины	6	Атеросклероз восходящей аорты и сонных артерий	>50	3-5	7-15
Мужчины	20		>50	3-4	7-15

Таблица 7

Сравнение параметров крови пациентов с пневмонией в анамнезе и без пневмонии

Лабораторные показатели крови	Пациенты без пневмонии в анамнезе	Пациенты с несколькими случаями пневмонии в анамнезе
Лейкоциты	7.9	8.0
Нейтрофиллы%	74.0	74.1
Абсолютное количество нейтрофилов	5.6	8.2
Моноциты %	13.4	13.6
Абсолютное количество моноцитов	0.1	0.1
Фосфолипиды	3.0	3.05
Гликоген	3.6	3.8
Миелопероксидаза	4.0	4.0
Общий холестерол	8.2	8.2
Холестерол ЛВП	0.8	1.0
Холестерол ЛНП	5.2	6.8
Триглицериды	3.2	3.2
АПО-А	100.3	102
АПО-В	257	262
IL-1	61	61.
IL-10	11.2	11.3
TNF- α	8.7	8.6

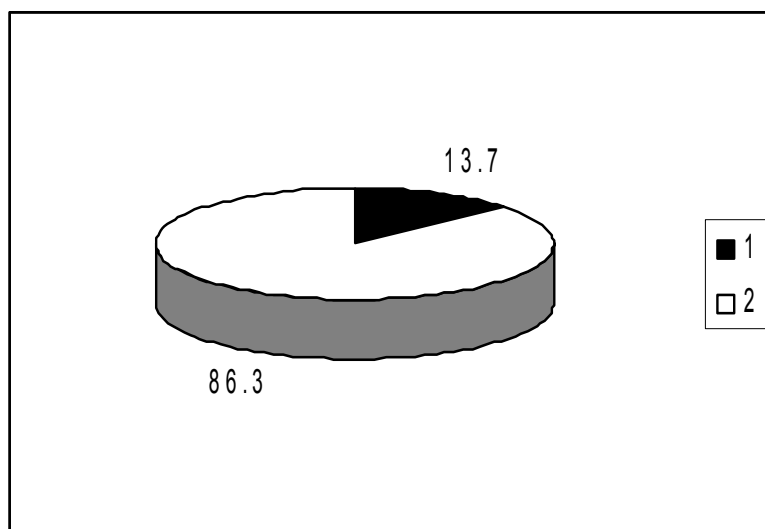
Диграмма 1.

Толщина ИМС у пациентов II группы I подгруппы

14,2 % - толщина ИМС < 1 мм, 85,8% - толщина ИМС 1,2±0,28 мм

Диаграмма 2.

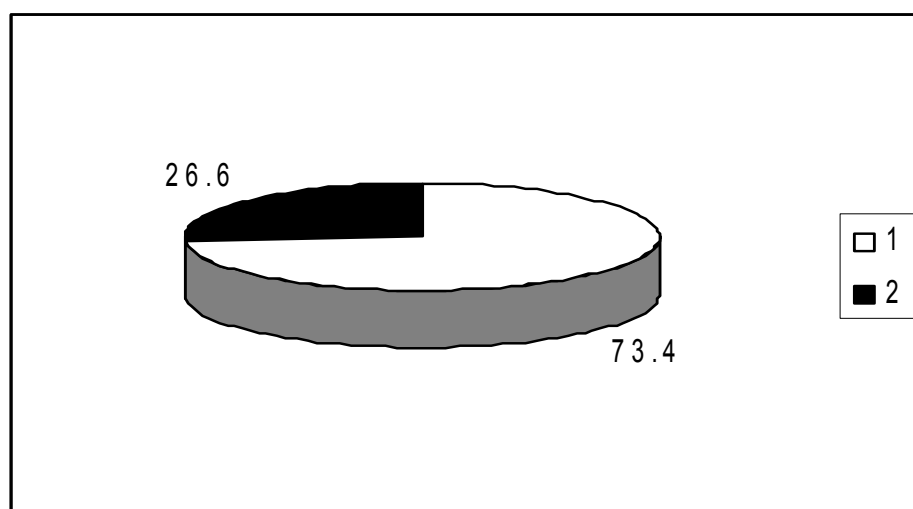
Толщина ИМС у пациентов II группы II подгруппы



13,7 % - толщина ИМС 1,3 мм, 86,3% - толщина ИМС $1,23 \pm 0,21$ мм

Диаграмма 3.

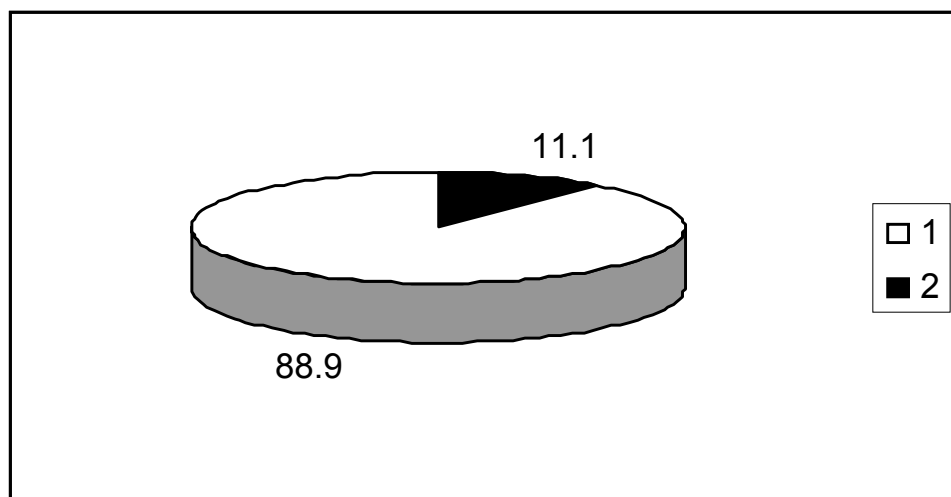
Толщина ИМС у пациентов III группы I подгруппы



26,6 % - толщина ИМС $1,23 \pm 0,18$ мм, 73,3% - ИМС < 1 мм

Диаграмма 4.

Толщина ИМС у пациентов III группы II подгруппы



11,1 % - ИМС < 1 мм, 88,9% - 1,30±0,23 мм

Список работ опубликованных по теме диссертации

1. М.В. Ахвледиани, М.Б. Балавадзе, М.Г. Эмухвари Взаимосвязь липидов сыворотки, липидов нейтрофилов и толщины интима -медиального слоя сонных артерий на фоне гиполипидемической терапии. *Georgian Medikal News*, 2002, №11, с.65-68.
2. М.В. Ахвледиани, М.Г.Эмухвари, Д.Г.Гачечиладзе Корреляция метаболической активности лейкоцитов и стеноза сонных артерий у пациентов дисциркуляциями головного мозга. *Вестник АН Грузии*, 2003, №3, с.575-577.
3. М.В. Ахвледиани, М.Г. Эмухвари, М.В. Мартиашвили Взаимосвязь интерлейкинов и некоторых показателей атеросклеротического поражения сонных артерий . *Вестник АН Грузии*, 2004, №3, с.602-604.
4. М.В. Ахвледиани, Н.А. Шарашидзе, М.Г. Эмухвари Функционально-метаболическая активность полиморфонуклеарных нейтрофилов при атеросклеротическом поражении сонных артерий. *Известия АН Грузии, Биологическая серияА*, 2004, №6, с.749-755.
5. М.В. Ахвледиани, Д.Г.Гачечиладзе, М.Б.Балавадзе, М.Г. Эмухвари Корреляция толщины интима-медиального слоя и атеросклеротического стеноза сонных артерий с некоторыми лабораторными показателями. *Вестник рентгенологии и радиологии*, 2005, №1, с.9-13.
6. М.Г. Эмухвари, Т.Ш.Букия, М.В.Ахвледиани, Д.Г.Гачечиладзе Взаимосвязь между хламидийной инфекцией и атеросклеротическим повреждением сонных артерий при ишемической болезни сердца. *Вестник рентгенологии и радиологии*, 2005, №4, с.9-12.