

Тбилисский государственный медицинский университет
На правах рукописи

Кванталиани Тамара Гивиевна

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КОРРЕЛЯТЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БАКТЕРИАЛЬНО-
ВИРУСНОМ ИНФИЦИРОВАНИИ

14.00.46 – Клинико-лабораторная диагностика

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Тбилиси
2006

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Среди современных концепций атерогенеза на сегодняшний день наиболее обоснованной считается воспалительная теория. Согласно новой интерпретации старой теории времен Вирхова, атеросклероз является фиброзно-пролиферативным воспалительным процессом, а не простой аккумуляцией липидов в стенке сосудов [Ross R., 1999; Ridker P.M., Stamper M.J. et al., 2001].

Наличие воспалительного компонента в патогенезе атеросклероза способствовало предположению о том, что каскад реакций, возникших внутри сосуда, где фактически и происходит развитие в дальнейшем всех драматических событий, наряду с асептическим воспалением может быть также вызван инфекционным воспалительным процессом на фоне того или иного бактериального, паразитарного или вирусного инфицирования.

Таким образом, возникла гипотеза «Инфекция-атеросклероз». Несмотря на давность проблемы, главный вопрос остается все еще нерешенным; атеросклероз, как фиброзно-пролиферативный воспалительный процесс и воспаление, индуцированное инфекционным процессом - это различные стороны единой проблемы, или же независимые явления с общей точкой приложения?!

Возрастающее внимание исследователей к указанной проблеме, кроме теоретического интереса, обусловлено широким распространением, за последнее время, бактериальных и вирусных инфекции среди широких масс населения и особенно больных коронарной болезнью сердца (КБС), появлением сочетанных, комбинированных форм инфицирования как в нашей стране, так и зарубежом, латентным или атипичным течением патологического процесса, а также потенциальной эффективностью лечебно-превентивных мероприятий.

Вместе с тем, четко вырисовывается необходимость поисков новых, еще неподтвержденных, но аргументированных преципитирующих и риск-факторов атеросклероза и его осложнений, ибо коррекция общепринятых параметров, таких как дислипидемия, показатели гемостаза, гликемия и др. не всегда дают адекватного клинического эффекта а также возможности идентификации лиц, с высоким риском развития новых ишемических катастроф. В последнее время, все большее внимание уделяется определению роли С-реактивного белка (СРБ) [Носонов У.Л., 1996; Kullo I.J., Gau G.T. et al., 2000; Akhvediani N.V., Emukhvari M.G. et al., 2002], фибриногена [Toss H., Lindhal B. et al., 1997; Acevedo M., Foody J.M. et al., 2002], гомоцистеина [Eikelboom J.W., Loon E. et al., 2000], интерлейкина-6 [Woods A., Brull D.J. et al., 2000], липопроteid-ассоциированной фосфолипазы А2 [Ballantyne Ch.M., Hoogeveen R.C. et al., 2004] и др., которые связаны с высоким риском сосудистых катастроф.

Несмотря на актуальность вопроса, специфический характер и особенности поражения сердечно-сосудистой системы при хроническом бактериально-вирусном инфицировании на сегодняшний день недостаточно изучены. Большинство исследований, проведенных в странах Европы и Америки, носили серозидемиологический характер. В литературе встречаются единичные данные о морфо-функциональных и структурных изменениях в отдельных органах и системах [Li H.L., Suzuki J. et al., 2002; Бобин А.Н., Пархоменко Ю.Г., 2005], что естественно, недостаточно для решения вопросов о роли инфекционного фактора в сложном патогенезе КБС, особенностей клинического течения болезни, а также значимости своевременной диагностики и эффективности комплексной терапии.

Среди наиболее распространенных патогенных агентов, которые могут индуцировать интраваскулярный воспалительный процесс наряду с активацией синтеза ряда прокоагуляционных и вазоактивных веществ, особое место занимает *Chlamydia pneumoniae* (Chl.pn.). Она характеризуется особым тропизмом к сосудистому эндотелию и после попадания в кровоток, может длительно персистировать и размножаться в

гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов, моноцит-макрофагах и атеросклеротически измененных тканях. В этом плане рассматриваются также *Helicobacter pylori*, а также некоторые представители семейства герпесвирусов – вирус простого герпеса человека I типа - *Herpes simplex virus (HSV-I)*, 4-го типа - вирус Эпштейна-Бара (*EBV*), 5-го типа - *Cytomegalovirus (CMV)*, которые путем геномных изменений могут вызвать клональную экспансию популяций интимальных гладкомышечных клеток [Bendit E.P., Barrett T. et al., 1983].

Эти патогены в конце прошедшего столетия были обнаружены с помощью электронной микроскопии, иммуногистохимическим анализом и т.д. в аорте, инфарктном тромбе, ксантомных клетках, атеросклеротической бляшке [Jackson L.A., Campbell L.A. et al., 1997; Taylor-Robinson D., 1998; Лиходед В.Г., Мартынов В.Р., 2000]. Существует предположение, что в процессе хронизации инфекций, указанные возбудители активно включаются в сложную цепь патогенеза атеротромбоза и атеросклероза [Maug M. et al., 2000; Kiechl S., Egger G. et al., 2001] придавая патологическому процессу все более агрессивный характер [Kipshidze N., Kakauridze N., 2003].

Вместе с тем, выяснилось, что хронический инфекционный процесс способствует повреждению клеток сосудистого эндотелия, также по механизму измененной иммунной ответственности антимикробных антител на фоне трансформации иммунной компетентности организма [Wang J.H., Doele M. et al., 2003].

Таким образом, литературная дискуссия вокруг рассматриваемого вопроса, параллельно с системным воспалением, на обсуждение выдвигает еще один значительный фактор – иммунный ответ организма хозяина на раздражитель инфекционной природы т.е. взаимоотношение между хозяином и патогеном.

Несмотря на наличие определенных позиций, гипотеза «Инфекция.-атеросклероз» остается объектом поисков и обсуждений. По мнению некоторых исследователей [Saikku P., 2002], каузальная роль инфекции в атерогенезе все еще остается не раскрытой. Результаты масштабных рандомизированных исследований, в которых оценивается целесообразность применения антибиотиков с целью первичной и вторичной превенции КБС [Anderson J.L., Muhlestein J.B. et al., 1999; Белобородова Н.З., Бузиашвили Ю.И. с соавторами., 2002; Grayston J.T., 2003], с учетом данных о реверзibilном характере изменений в иммунном статусе больных, придает изучению данной проблемы наряду с теоретическим интересом, также большую практическую значимость.

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния хронической бактериально-вирусной инфекции, как возможного добавочного риск-фактора атеросклероза и его осложнений, на течение и исход стабильных и нестабильных клинических форм КБС с определением диагностической значимости некоторых плазменных и сосудистых показателей.

Основные задачи исследования

1. Описание симптомокомплекса повреждения сердечно-сосудистой системы, который развивается при совокупности атеросклероза и манифестированного или скрыто протекающего хронического инфекционного процесса, особенно в случаях сочетанных, т.н. «микст-инфекций»;

2. Изучение особенностей клинических, биохимических, эхо/электрокардиологических и др. изменений при хламидийном и герпесвирусном инфицировании у больных КБС и инфицированных лиц без верифицированных признаков коронарного атеросклероза;
3. Выявление добавочных клинических и биохимических маркеров, которые в условиях наложения хронического инфекционного процесса будут иметь определенное прогностическое значение в плане нарушения стабильности течения КБС и развития ожидаемых коронарных эксцессов.

Научная новизна работы

Впервые:

Изучен и выделен симптомокомплекс повреждения сердечно-сосудистой системы при хроническом бактериально-вирусном инфицировании у больных КБС с различными (стабильной и нестабильной) формами КБС и инфицированных лиц без верифицированных признаков коронарного атеросклероза.

Установлена роль в развитии кардио-васкулярной патологии хронического хламидийного (возбудитель Chl.pn.) и герпесвирусного (возбудители HSV-I, CMV, EBV) инфицирования при моно и сочетанном заражении. На этом основании Chl.pn. причислена к группе установленных кардио и вазотропных инфекционных агентов.

В этиологической структуре воспалительного поражения сердца и сосудов в качестве независимых форм выделены: хламидийный миокардит, хламидийный перикардит, хламидийный мезоартит.

Установлено, что у больных КБС с хроническим бактериально-вирусным инфицированием, повышенную концентрацию в крови плазменного липопероксида (ЛПО), независимо от степени нарушения липидного метаболизма, можно считать добавочным диагностическим критерием острого коронарного синдрома (ОКС), что может служить оценке активности свободнорадикальных реакций и процессов липопероксидации.

Установлено, что одновременное бактериально-вирусное инфицирование (особенно при сочетании вирусов) вызывает развитие вазопатии – инфекционного васкулита, сложных нарушений ритма и проводимости сердца, что осложняет течение КБС и значительно повышает шанс развития рекуррентных ишемических кризов.

Выдвинута роль рекуррентной инфекции, как преходящего преципитирующего фактора нарушения стабильности КБС и развития ОКС.

Изучена динамика специфических иммуноглобулинов, плазменных маркеров воспаления, повреждения миокарда и липопероксидации при различной активности инфекционного и атеросклеротического процессов, на основании чего, выделены плазменные предикторы развития ОКС.

Выявлено, что появление в плазме крови комплекса антихламидийных антител классов (IgA+IgG) и/или двойное увеличение титра специфических антивирусных IgG антител по сравнению с исходными показателями, у больных КБС в стадии

реинфекции/реактивации хронической хламидийно-вирусной инфекции, наряду с другими показателями может служить предиктором ОКС.

Изучены особенности дисфункции иммунной системы при бактериально-вирусном инфицировании у больных со стабильным течением КБС и ОКС.

Установлено, что при изолированном или комбинированном инфицировании возбудителями Chl.pn. и герпесвирусов, в условиях нарастающей супрессии иммунной системы организма, развиваются характерные количественные и качественные изменения клеточного иммунитета, а при одновременном коллапсе обеих звеньев системы Т и В лимфоцитов, возникают условия для формирования такого патологического состояния, как ОКС.

Практическая ценность работы

Показано, что у больных КБС хроническая бактериально-вирусная инфекция (при латентном и особенно рекуррентном течении) становится способствующим фактором прогрессирования и дестабилизации атеросклероза без адекватной терапии, направленной против специфического патогена или при неполноценно проведенном лечении, что в свою очередь, препятствует манифестации болезни, усиливает стойкость инфекционного агента и увеличивает шанс наложения суперинфекций.

Выдвигается положение о том, что на сегодня оптимальная кардио и вазопротекция требует от кардиологов, терапевтов, ангиологов, инфекционистов, неврологов исключения инфицированности кардиотропными инфекционными агентами и при необходимости безотлагательного проведения адекватной терапии.

Выявлены различные реакции неспецифического маркера воспаления – СРБ при инфицировании возбудителями Chl.pn. и герпесвирусов, которые могут быть использованы врачами общей практики для дифференциации бактериального и вирусного заражения на первом этапе диагностики.

Предложен симптомокомплекс ЭКГ изменений, характерный для хронического хламидийного инфицирования, который наряду с другими показателями может быть применен в качестве добавочного ЭКГ маркера при инфицировании возбудителем Chl.pn.

Для оценки функционального состояния иммунной системы больных КБС предложен индекс иммуннорегуляционного соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов, который способствует выявлению скрытых качественных изменений в системе Т-клеток на том раннем этапе инфицирования, когда количественные сдвиги все еще не выражены.

Обосновано, что своевременное распознавание хронических форм сочетанного хламидийно-герпесвирусного инфицирования среди практически здорового населения является одним из значительных звеньев первичной профилактики кардио-васкулярных заболеваний.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на следующих научно-практических конференциях: Проблемы превентивной кардиологии посвященные вопросам государственной программы общественного здравоохранения «Профилактика заболеваний системы кровообращения» (Тбилиси, 2001 г.); XII международной научно-практической конференции медиков (Кобулет, 2002 г.); республиканском семинаре для врачей фитотерапевтической компании «Мана»: «Отечественные фитопрепараты и их применение в лечебной практике (Тбилиси, 2005 г.); конференции Ассоциации ангиологов и сосудистых хирургов Грузии «Современные проблемы ангиологии и сосудистой хирургии в Грузии» (Тбилиси, 2006 г.); II конгрессе кардиологов Грузии (Тбилиси, 2006).

Апробация работы состоялась на: расширенном заседании ученого совета научно-исследовательского института им. акад. М. Цинамдзгвришвили и общества кардиологов Грузии (2006г.); заседании кафедры внутренней медицины №1 Тбилисского государственного медицинского университета (2006 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 научных трудов, в том числе 4 - в международных изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 190 печатных страницах, состоит из следующих глав: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, полученные результаты, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации. Перечень использованной литературы содержит 272 источника. Диссертация иллюстрирована 27 рисунками, 12 таблицами.

Материал и методы исследования

Изучение диагностической ценности клинических и параклинических показателей, некоторых плазменных и сосудистых факторов проводилось на базе десятилетнего проспективного наблюдения в результате обследования 331 больного обоих полов и 20 практически здоровых лиц, возрастной диапазон которых колебался в пределах 18 – 75 лет.

Исходя из структуры и задач исследования, обследованные лица были распределены в следующие клинические группы:

I группа – 112 больных КБС (ангиографически манифестированной болезнью – 29) в возрасте от 40 до 75 лет, из них 70 мужчин (ср.возраст $58,1 \pm 0,8$) и 42 женщины (ср.возраст $64,71 \pm 1,1$) в постменопаузальном периоде, с относительно стабильным течением болезни (стенокардия напряжения II и III функционального класса). Представители I группы составили 4 клинические подгруппы: Ia – 21 больной с манифестированными или латентными формами хламидийной инфекции (возбудитель Chl.pn.); Ib – 37 больных герпесвирусной инфекцией (возбудители CMV, HSV-I и EBV) при моно, двух или трехвирусном инфицировании; Ic – 30 больных комбинированным бактериально-вирусным инфицированием; Id - 24 серонегативных больных.

II группа – 187 больных в возрасте от 18 до 60 лет, из них 89 мужчин (ср.возраст $51,2 \pm 8,1$) и 98 женщин (ср.возраст $49,9 \pm 8,7$), с сердечным болевым синдромом без верифицированных признаков КБС с клинически и серологически подтвержденным инфицированием возбудителем Chl.pn. и/или герпесвирусов. У 89(47,59%) пациентов отмечались признаки воспаления респираторного тракта, перенесенная инфекция в анамнезе зафиксирована у 57(30,48%), остальные 41(21,9%) - являлись бессимптомными антителоносителями. Распределение больных II группы по подгруппам в зависимости от характера инфекций соответствовало вышеописанному принципу.

III группа – 32 больных от 40 до 75 лет, из них 23 мужчин (ср. возраст $58,96 \pm 1,5$) и 9 женщин (ср.возраст $60,13 \pm 1,2$), нестабильной стенокардией, в том числе

прогрессирующей, вариантной и постинфарктной формами, клиническое состояние которых оценивалось как острый коронарный синдром (ОКС) соответственно критериям, принятым в 2002 г. Европейским обществом кардиологов [Bertrand M.E. Chair, Simoons M.L., 2002].

IV группу составили 20 (ср. возраст 59,23±2,1) практически здоровых лиц, серонегативных к изучаемым инфекционным агентам.

Диагноз основывался на данных анамнеза, общеклинического обследования, параметров ЭКГ покоя, нагрузки и суточного холтеровского мониторирования, а также сонографии интима-медиального слоя каротидных артерий и ультразвукового дуплексного сканирования (ДС) магистральных артерий на аппарате "GATEWAY-D2" фирмы Dasonics Ultrasound (Germany).

Наряду с показателями липидного спектра, первичного и вторичного гемостаза, биохимических маркеров воспаления - С-реактивного белка (СРБ), фибриногена (F) и повреждения миокарда МВ фракция креатинкиназы (СК-МВ), всем обследуемым проводили количественное измерение в плазме крови специфических IgM, IgA и IgG антител к Chl.pn. и IgG антител к вирусам CMV, HSV-I, EBV иммуноферментным методом (ELISA) и липидного гидропероксида (ЛПО) колориметрическим методом (фирмы Cayman Chemical, USA), как прямого показателя степени перекисного окисления липидов. Функциональное состояние иммунной системы оценивали по количественному определению ее клеточного звена Т и В лимфоцитов путем детекции дифференцированных антигенов методом иммунофлюоресценции, а качественную оценку проводили вычислением индекса иммунорегуляторного соотношения (Т-хелп./Т-суп.) в каждом конкретном случае.

В обследование не включали больных с острым инфарктом миокарда, сахарным диабетом (с целью исключения влияния метаболического синдрома), ревматической патологией и пропульсивной сердечной недостаточностью.

Результаты обработаны статистически с использованием параметрических и непараметрических критериев: t критериев Student-а для сравнения средних величин при распределении вариантов по нормальному закону в анализируемых группировках; F критериев Fisher-а, в случаях существенного разброса значений дисперсии; независимого непараметрического рангового U-критерия (критерия Уилкинсона-Манна-Уитни); однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA – analysis of variance) при двух и более сравниваемых группах; линейного корреляционного анализа (по Pearson-y) и его непараметрического аналога – рангового коэффициента - r (Spearman-a), для случаев, когда распределение исследуемых параметров не было определено или оно значительно отличалось от нормы.

Полученные результаты и их обсуждение

На фоне хронического хламидийно-герпесвирусного инфицирования, наряду с широким диапазоном клинических проявлений, сопровождающихся в ряде случаев общеинтоксикационным синдромом, вырисовывалась картина полиорганного повреждения с включением в патологический процесс различных органов и систем. Наряду с бессимптомными, атипичными формами, наблюдались резко выраженные проявления болезни, клиника которых не выделялась множеством специфических признаков.

Проведенное исследование показало, что в условиях хронической инфекции формируется симптомокомплекс повреждения сердечно-сосудистой системы, который трудно отличить от таковых, обусловленных различными другими причинами, особенно когда дело касается характеристик латентно протекающих или комбинированных заражений.

В результате изучения клинических особенностей больных установлено, что хроническая хламидийная инфекция, как у больных КБС, так и лиц без признаков коронарного атеросклероза, протекала, в основном, в двух формах: инапарантной (Ia подгр.- 61,9%; IIa подгр.- 37,8% $P<0,01$) и манифестированной (Ia подгр.- 38,09%; IIa подгр.- 64,4% $P<0,01$). Инапарантные формы были представлены в виде: 1) первично латентной т.е. бессимптомной формы (47,6% и 22,2% соответственно; $P<0,001$), о наличии которой сами пациенты не подозревали; подтверждение инфицирования удалось с помощью серологического анализа, проведенного в плановом порядке, случайно, или параллельно с обследованием инфицированных партнеров или членов семьи; 2) вторично-латентной, т.е. хронической (14,29% и 15,5% соответственно; $P=NS$), которая развивалась в процессе хронизации перенесенной острой инфекции и протекала скрыто, иногда на протяжении довольно длительного времени (месяцы, годы).

Полученные нами результаты перекликаются с данными литературы, согласно которым, наиболее частой (70-80%) формой инфицирования Chl.pn. является длительное бессимптомное носительство хламидий [Tavendale R., Parratt D. et al.,2002]. По частоте хронизации перенесенных однократных инфекций достоверная межгрупповая разница не выявлена. Последнее указывает на то, что в большинстве случаев, применяемая базисная антихламидийная терапия одинаково неэффективна, как для больных КБС, так и инфицированных лиц без КБС, что способствует распространению хронических, вяло текущих вариантов и учащению рецидивирующих форм болезни.

Особенности клинических форм адекватно отразились при детекции частоты специфических иммунных антител. Количественная оценка отдельных антихламидийных иммуноглобулинов (табл.1), отражающих стадийность инфекционного процесса, выявила значительные межгрупповые отличия по отношению выявляемости IgM антител (первично-острая фаза). Они отмечались в крови у 23% больных Ia подгр., 30% больных IIa подгр. ($P<0,05$). По концентрации IgM антител в плазме крови разница между подгруппами оказалась более значительной ($11\pm 3,2$ u/ml и $57\pm 1,8$ u/ml соответственно; $P<0,001$; при допустимой концентрации в норме <5 u/ml). Следует отметить что в этой фазе инфекционной болезни изменения со стороны сердечно-сосудистой системы были скудными и/или протекали латентно, без клинических симптомов, под тенью воспалительных проявлений со стороны респираторных органов. Видимо, по этой причине, в первично/острой стадии инфицированные больные большей частью оставались вне кардиологического контроля.

Достоверная межгрупповая разница выявлена также по частоте носительства IgG антител – маркеров перенесенной инфекции. В Ia подгр.они наблюдались в крови у 71,643% больных, что почти вдвое превышало показатели IIa подгр. - 35%, хотя концентрация антител в плазме была почти одинаковой ($1,9 \pm 2,0$ и $2,0 \pm 1,0$; $P=NS$).

Полученные результаты указывают, что среди больных КБС (Ia подгр.) латентное носительство антихламидийных антител наблюдается значительно чаще по сравнению с популяцией без коронарного атеросклероза (IIa подгр.), что принципиально соответствует существующему в литературе положению [Miettinen H. et al.,1996; Никитин Ю.П. с соавторами., 2000] и подтверждает ее праведность по отношению к населению Грузии.

Таблица 1

Серологический профиль больных (%) по Chl.pn.- специфическим антителам и их концентрация в плазме ($M\pm m$)

Ia подгр. (n=21)	IIa подгр.(n=45)
------------------	------------------

IgM (N<5u/ml)	11 ± 3,2	***	57 ± 1,8
Первично/острая (от 5 до 20 дней).	23,8%	*	30%
IgA (N<0,9-1,1u/ml)	2,8 ± 0,1	NS	2,1 ± 1,1
хроническая (со 2 - 3-ей недели).	19,05%	NS	25%
IgG (N<0,9-1,1u/ml)	1,9 ± 2,0	NS	2,0 ± 1,0
Перенесенная инфекция/ антителоносительство (с 10-го дня)	71,43%	***	35%
IgA+IgG	28,57%	NS	24,4%
Реинфекция/реактивация			

***P<0,001; *P<0,05; NS-недостовверная разница

Указанное, возможно связано с особым тропизмом Chl.pn. к атеросклеротически измененным тканям и сосудистому эндотелию. Остается все еще не ясным, почему протекает инфекционный процесс на фоне атеросклероза столь завуалированно.

Резкое возрастание в крови комплекса антител (IgA+IgG), рассматриваемое как серологическое отражение реинфекции/реактивации, в обеих подгруппах зафиксировано почти с одинаковой частотой, хотя в дальнейшем, это явление было ассоциировано с различным клиническим результатом; в Ia подгр. в течение двухнедельного периода после появления в крови комплекса антител (IgA+IgG), у 4-х из 6-ти (66,7%) больных развился ОКС, в 3-х случаях завершившийся развитием ОИМ. Во IIa подгр. клиника ОКС, который невозможно было отличить от истинной нестабильной стенокардии, развилась у 27,3% больных, что послужило причиной их срочной госпитализации.

По нашим данным, хроническая хламидийная инфекция, как у больных КБС, так и без нее, протекала на фоне значительных нарушений ритма и проводимости сердца. В этом плане достоверной межгрупповой разницы не было отмечено. Напр. Синусовая брадикардия в Ia подгр. выявлена в 33,3%, а во IIa подгр. в 28,9% случаев (P>0,05). Ее причина, наподобие синусовой тахикардии, могла быть различной: повреждение миокарда, в частности синусового узла, влияние парасимпатической инервации, электролитный дисбапанс или влияние токсических метаболитов и др. Следовательно, нарушение функции автоматизма не может быть причислено к патогномным признакам хламидиоза.

То же самое можно считать и относительно нарушений атрио-вентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, касательно больных Ia подгр., ибо причина повреждения проводниковой системы у них может скрываться в основе как ишемических, так и воспалительных процессов. Что касается частоты этих проявлений у пациентов IIa подгр. (А-V блокада – 20%; внутрижелудочковая – 46,7% сл.), причину их развития можно искать лишь в тех морфо-функциональных изменениях, которые возникают в миокарде на фоне подострого или хронического неспецифического воспалительного процессов (миокардита) в случаях бактериального инфицирования.

Различные формы мерцательной аритмии, также как и синдром пролонгированного QT, встречался более часто у больных Ia подгр., хотя разница между группами по усредненным показателям статистически не достоверна. Вместе с тем, следует отметить, что суправентрикулярная (SVPBs) и желудочковая экстрасистолия (VPBs), при длительном мониторинге за сердечным ритмом чаще были зарегистрированы во IIa подгр. (24,4% и 42,2%) по сравнению с Ia подгр. (33,3% и 47,62%).

На фоне описанных электрофизиологических нарушений особо следует отметить однозначные изменения фазы реполяризации на ЭКГ в виде изолированного

отрицательного Т зубца и/или изолированной депрессии ST-сегмента (ST1>1мм) в Ш и/или Ш+aVF стандартных отведениях (не в зоне ПИМ), выявленные у Chl.pn.-серопозитивных больных как Ia (90,48%), так и IIa (93,3%) подгрупп (табл. 2). Указанные ЭКГ признаки носили стабильный, воспроизводимый характер и не зависели от фаз дыхания, не менялись также на фоне калиевой и индераловой проб.

С целью установления патогенетической связи между этим ЭКГ феноменом и хламидийной инфекцией, параметры вышеуказанных двух подгрупп, после обработки по Миннесотскому коду, были сопоставлены с показателями больных Id и контрольной (IV) групп, в которых частота изучаемых признаков оказалась невероятно низкой (8,33% и 5,0% соответственно). Интересно отметить, что у больных IIa подгр. описанные ЭКГ сдвиги лишь в 30% случаев сопровождались сердечным болевым синдромом, у остальных инфицированных – персистировали бессимптомно. Перечисленные характеристики (отрицательные медикаментозные пробы и т.д.) указывают, что изменения конечного желудочкового комплекса в Ш и aVF отведениях, в данных случаях, не были вызваны лишь метаболическими сдвигами в миокарде (как это обычно принято квалифицировать) в

Таблица 2
Частота изменений фазы реполяризации (%) и продолжительности QTc (сек.) в обследованных группах

		ЭКГ параметры												
		ST ↑		T ↓ Ш		T ↓ Ш+aVF		ST ↓ Ш		ST ↓ Ш +aVF		QTc (сек.)		
Гр.	Подгр.	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Ia		21	1	4,76	15	71,43**	17	80,95**	14	66,7**	13	61,90**	0,38	6,1
I	Id	24	1	4,17	2	8,33	5	20,83	4	16,67	5	20,83	0,37	5,0
	II													
	IIa	45	2	4,44	42	93,3*	38	84,4*	37	82,2	34	75,6	0,36	5,6
	IV	20	1	5,0	1	5,0	2	10,0					0,37	2,3

* – статистически значимая разница по сравнению с контрольной группой ;

** – статистически значимая разница между Ia и Id подгр. (P<0,01).

виде гипокалиемии или гиперкатехоламинемии. Реальная причина возможно скрывалась компенсированными нарушениями кровообращения миокарда на фоне инфекционного миокардита вследствие воспалительного отека экстравазальной ткани или компрессией интрамуральных сосудов воспалительным инфильтратом.

Чувствительность (sensitivity) ЭКГ симптомокомплекса среди обследованной популяции без подтвержденной КБС (IIa подгр.) составила 92,89%, а специфичность – 51,43% (в пределах точности 45,45%)

Для герпесвирусного инфекционного процесса, на фоне скрыто протекающих, скудных клинических проявлений, на передний план выступали нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Среди них, также как и при хламидийной инфекции, значительное место занимали нарушения сердечного ритма (синусовая тахикардия – 29,73% в Iб и 53,1% во IIб; синусовая брадикардия – 47,05% и 18,75%; желудочковая экстрасистолия – 58,82% и 9,37%; суправентрикулярная экстрасистолия – 35,29% и 3,12%, пароксизмы мерцательной аритмии – 29,41% и 1,56%) и проводимости (атрио-вентрикулярной – 35,29% и 3,12%; желудочковой – 41,17% и 7,8%). Частота перечисленных параметров в Iб подгр. значительно превосходила показатели IIб подгруппы.

Вирусная патология характеризовалась также специфическими изменениями на ЭКГ покоя: стойкой, нединамичной элевацией сегмента - ST (>1мм) в стандартных, иногда нескольких последовательных грудных отведениях (41,17%). У 36% больных элевация ST сопровождалась сердечным болевым синдромом по типу ангиоспастической стенокардии и увеличением продолжительности интервала QT (47/05%), что в отдельных случаях значительно (P<0,001) превышало средний групповой показатель.

Следует особо отметить что у больных герпесвирусной патологией (Ia и IIa подгруппы) мы почти не встречали комплекс ЭКГ изменений (описанный выше) характерный для больных хроническим хламидиозом. Высокая частота пролонгированного интервала QT и элевации сегмента ST явились значительными отличительными ЭКГ параметрами хламидийного и герпесвирусного инфицирования внутри I группы.

Таблица 3

Частота (%) и характер нарушений ритма сердца в покое и по данным 24-х часового ЭКГ мониторинга в обследованных группах больных

Гр.	Подгр.	n	Градации VPBs					Пароксиз- SVPBs	мы мерц. аритмии
			IA	IB	2	3	4A		
Ia		21	14,29	19,05*	28,57*	52,38*	42,85*	47,6*	23,80*
I	Iб	37	10,81	10,81	24,32*	43,24*	40,54*	35,14*	21,62*
	Id	24	16,67	8,33	12,5	16,67	16,67	25,0	4,17
	IIa	45	26,67	22,22**	6,67*	4,44*	-	11,1*	6,67

II

IIб	64	20,31	10,93	10,93	1,56	-	3,12"*	1,56"*
IV	20	10,0						

* –статистически достоверная разница по сравнению с Id подгруппой ;

** – статистически достоверная разница внутри групп (P<0,01).

В табл. 3 приводится количественная и качественная оценка различных видов нарушений ритма сердца больных изучаемых групп по градационной системе Лауна и Вольфа [Lown B., Wolf M.A., 1971]. Как видно из таблицы, во всех подгруппах I группы процентные показатели частоты VPBs увеличивались вместе с увеличением степени градаций, тогда, как во II группе отмечена обратная тенденция, т.е. частота экстрасистол уменьшалась вместе с нарастанием степени градаций. Что касается градации 4А (парные VPBs), она выявлена лишь у больных I группы, большей частью при суточном мониторинге сердечного ритма (в Ia подгруппе 42,85%; Ib – 40,54%; Id – 16,67% случаев). Отсутствие более высоких градаций желудочковых экстрасистол (4В и 5) у обследуемого нами контингента не исключает вероятности их выявления в условиях более длительного ЭКГ мониторинга.

Суправентрикулярные нарушения сердечного ритма, на подобие желудочковых аритмий, достоверно (P<0,01) чаще встречались в группах инфицированной категории больных КБС по сравнению с больными той же группы без признаков инфицирования (Id подгр.). В Ia и IIa подгр. почти с одинаковой частотой регистрировалась аллоритмия в виде желудочковой бигеминии (24,2%; 18,7%) и тригеминии (13,6%; 11,82%). В Ia и Ib подгруппах у больных зафиксированы сложные виды нарушения сердечного ритма в виде мультиформной, парной желудочковой экстрасистолии, пробежек желудочковой тахикардии и т. д. В 23,8% и 21,62% случаев отмечались пароксизмы мерцательной аритмии, что также достоверно (P<0,01) превышало среднюю частоту пароксизмов в Id (4,17%) и обеих подгруппах II группы (6,67% и 1,56%). На фоне герпесвирусного инфицирования добавочно проявлялись нарушения А-V и внутрижелудочковой проводимости, элевация сегмента ST и высокая частота удлинения электрической систолы желудочков – прямого маркера аритмогенности.

Являются ли вышеуказанные изменения у больных I группы отражением тяжести коронарного атеросклероза, или представляют осложнения, вызванные наложением бактериально/вирусного процесса, на данном этапе исследований определить трудно. Фактом, требующим интерпретации, остается высокая частота аритмий на фоне серьезных ЭКГ нарушений, выявленная у лиц с изолированным или комбинированным хламидийно-герпесвирусным инфицированием без КБС (II группа), что несомненно указывает на их инфекционное происхождение. С другой стороны, становится ясным, что наличие хронической инфекции независимо способствует развитию сложных нарушений ритма и проводимости сердца, удлинению электрической систолы и других патологических сдвигов, зафиксированных нами у инфицированных больных КБС, повышая тем самым, риск развития внезапной кардиальной смерти.

Ведущим клиническим симптомом при моно или ассоциированных инфекциях являлась кардиалгия; сердце, как орган-мишень и сердечно болевой синдром, как первое, и часто, единственное проявление болезни. Причину кардиалгии у больных хламидиозом, на фоне повышенных концентраций в плазме белков острой фазы

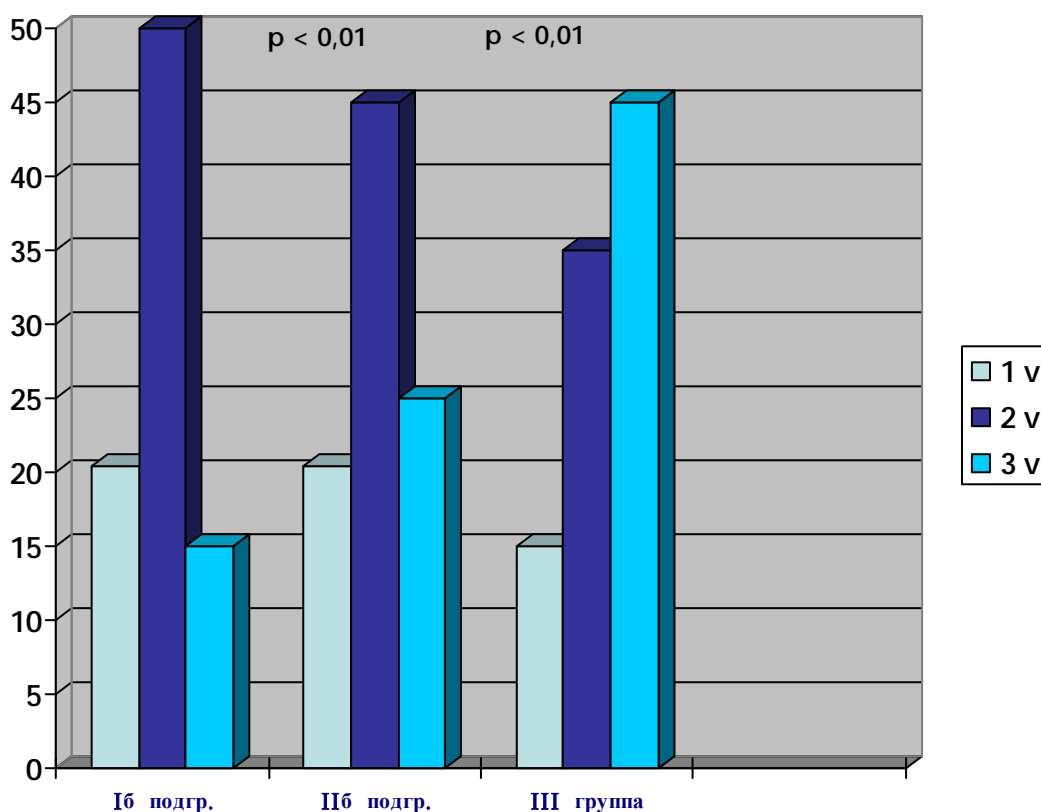
воспаления и перечисленных ЭКГ изменений, объясняли наличием коронарита, т.е. васкулита – воспаления стенки коронарных сосудов, при котором, как и при атеросклеротическом поражении, сосуды теряют способность адекватно увеличивать коронарный кровоток в ответ на возрастающие метаболические потребности миокарда.

По нашим наблюдениям, коронарит, индуцированный ChI.pn., на подобие коронарита при ревматизме, системных заболеваниях соединительной ткани и др. часто протекал скрыто, без клинических проявлений (Ia подгр.-24,9%; Iia подгр.- 23,2%) и в ряде случаев, до развития серьезных осложнений, оставался практически недиагностируемым, несмотря на то, что воспалительный процесс мог охватить как крупные, так и мелкие коронары, повредить интима-медиальный слой или все слои сосудистой стенки в виде панкардита. Подтверждением этого является верификация васкулита экстракраниальных, подключичных артерий, брюшной аорты и ее разветвлений, методом ультразвуковой ангиографии (глава III), которая дает основания предполагать, что процесс, таким же успехом, распространялся на устья коронарных артерий и всю коронарную систему.

При герпесвирусном и особенно комбинированном инфицировании сердечный болевой синдром (Ia подгр.-81%; Па подгр.- 78,2%) мог быть также обусловлен первичными трофическими изменениями в миокарде т.е. дисметаболическим повреждением миокарда, вызванном бактериально-вирусной интоксикацией. При этом, как известно [Imman R.D.et al., 1986], в сосудах мелкого калибра нарушаются механизмы местной саморегуляции в результате чего, утрачивается резервная способность сосудов к вазодилатации. Постепенно происходит также снижение базального тонуса и потеря способности к вазоконстрикции, в результате чего сосуды оказываются в пассивной зависимости от уровня перфузионного давления и фаз сердечного цикла – развивается т.н. систолический и диастолический сосудистый эффект. В этих условиях причиной болевого синдрома становится сдавливание сократительным миокардом сосудов мелкого калибра в систоле, что у больных с коронарным атеросклерозом может стать добавочной причиной развития коронарной недостаточности в соответствующем бассейне окклюзированной артерии.

Рис. 1

Характер вирусного инфицирования по серологическому профилю больных в группах сравнения



На основании полученных данных при хроническом инфицировании возбудителем Chl.pn. выделены добавочные формы клинического течения: а) сердечно-сосудистая форма в виде хламидийного коронарита, эндо-миокардита, перикардита, мезоартита, вторичного периферического васкулита [с включением в патологический процесс почти всех звеньев сосудистой системы, от артерий эластического и резистивного калибра, капиллярной сети, до сосудов венозного типа, включительно]; б) комбинированные формы: сердечно-сосудисто/назо-фарингеальная; сердечно-сосудисто/пульмональная (бронхиальная астма, хронический астмоидный бронхит, пневмония и др.); сердечно-сосудисто/неврологическая.

Изучение вирусного спектра инфицированных лиц (I б и II б подгр.) не выявило значительных различий между группами по частоте моно, двух и трехвирусного инфицирования. Достоверные межгрупповые отличия были получены по количеству и специфике инфицирования лишь при сопоставлении этих данных с показателями больных III группы т.е. больных ОКС, что представлено на рис. 1.

Из рисунка видно, что у больных ОКС статистически достоверно превалировали случаи с трехвирусным инфицированием. После этого, межгрупповой анализ изученных плазменных параметров был проведен при ином раскладе т.е. у инфицированных больных со стабильным (I гр.) и нестабильным (II гр.) течением КБС. Группами сравнения служили серонегативные больные со стабильной стенокардией напряжения (III гр.) и инфицированные лица без коронарной патологии (IV гр.). Такое сопоставление данных дало возможность добраться до возможных провоцирующих факторов дестабилизации КБС. Выяснилось, что больные III группы достоверно отличаются от остальных пациентов секстадой плазменными показателями (Табл. 4).

Первый отличительный признак был выделен в результате динамического наблюдения за серологическим профилем больных; у больных II группы в 79,2% случаев отмечалось наличие комплекса антихламидийных антител классов (IgA+IgG) – плазменных маркеров реинфекции/реактивации. Вместе с тем, наблюдалось резкое повышение титра антивирусных IgG антител (>50% по сравнению с фоновой величиной т.е. до развития болевого синдрома. Вышеуказанный комплекс иммуноглобулинов был выявлен также у пациентов IV группы (38,1%), тогда как в I и III группах он не зафиксирован вовсе. Здесь, в основном, определялись антитела класса IgG, как маркеры перенесенной инфекции.

В связи с этим, мы провели детальный пересмотр анамнестических данных, в результате чего был выявлен значительный факт; у большинства больных II группы (93.75%) оказалась перенесенная респираторная инфекция или инцидент т.н. «гриппа» и/или эпизоды кратковременного или продолжительного фебрильного состояния за 1,5 – 2-х месячный период непосредственно до развития ОКС. Лишь в единичных случаях рекуррентная инфекция протекала почти бессимптомно, если не учитывать прогрессирование стенокардии. В I группе, возможно из-за латентного течения и скудности клинических проявлений болезни, вспышки инфекции протекали незамеченными для больных, или не наблюдались вовсе.

Этот факт, на фоне почти идентичных нарушений липидного метаболизма и вышеуказанного серологического спектра у больных I и II групп (табл.4), придавал особую значимость рекуррентной или суперинфекции, как возможному триггерному механизму развития ОКС, тем более, что в плане частоты остальных риск-факторов КБС (артериальная гипертензия, курение и др.) достоверных отличий между группами не наблюдалось.

Поскольку, нарушение стабильного течения атеросклероза в виде развития ОКС у больных со стабильной стенокардией не может стать причиной прироста концентрации в крови антихламидийных и антивирусных антител, мы оценивали это явление как

Табл. 4.

Показатели липидного профиля, активности липидного гидропероксида (ЛПО) и титра специфических иммуноглобулинов плазмы обследованных групп больных (M±m)

Показатели	I группа	II группа	III группа	IV группа
ОХ (mmol/l)		7,09±1,94*	7,67±2,33*	6,98±1,66*
	4,90±1,2**			
ТГ (mmol/l)	2,01±1,74	1,78±0,88	1,82±0,33	1,60±0,60
ЛНП (mmol/l)	5,22±1,87*	5,78±2,05*	4,98±3,12	3,10±1,1**
ЛВП (mmol/l)	0,97±0,18	0,88±0,22	1,0±2,31	1,28±0,21
ИА	7,14±2,01*	7,71±2,40*	6,91±0,18*	2,83±1,4**
ЛПО (N= 0,25-5,0 nmol/l)	6,65±2,1**	18,7±2,20*	3,65±1,0**	9,13±1,6**
Chl .pn. - IgA (gray zone=0,9-1,1)	1,09±4,2**	7,6±5,1	0,58±2,2**	6,1±3,3
Chl.pn. – IgG (gray zone<5u/ml)	11,1±0,5	67,2±1,1*	4,3±2,6**	49,7±8,3**
Chl.pn. (IgA+IgG) (%)		79,2±0,33		38,0±0,01
HSV-1-IgG (gray zone= 9,0-11,0)	22,6±1,2**	80,5±1,46*	7,36±5,8**	34,9±0,2**
CMV – IgG (gray zone=9,0-11,0)	17,1±1,2**	37,8±1,21*	7,20±0,25**	45,6±1,0
EBV – IgG (gray zone=10-14u/ml)	26,2±0,2**	58,52±2,05*	5,5±0,22	78,8±5,6**

* – статистически достоверная разница (P<0,01) по сравнению с I группой ;

** – статистически достоверная разница (P<0,05) по сравнению со II группой (ОКС).

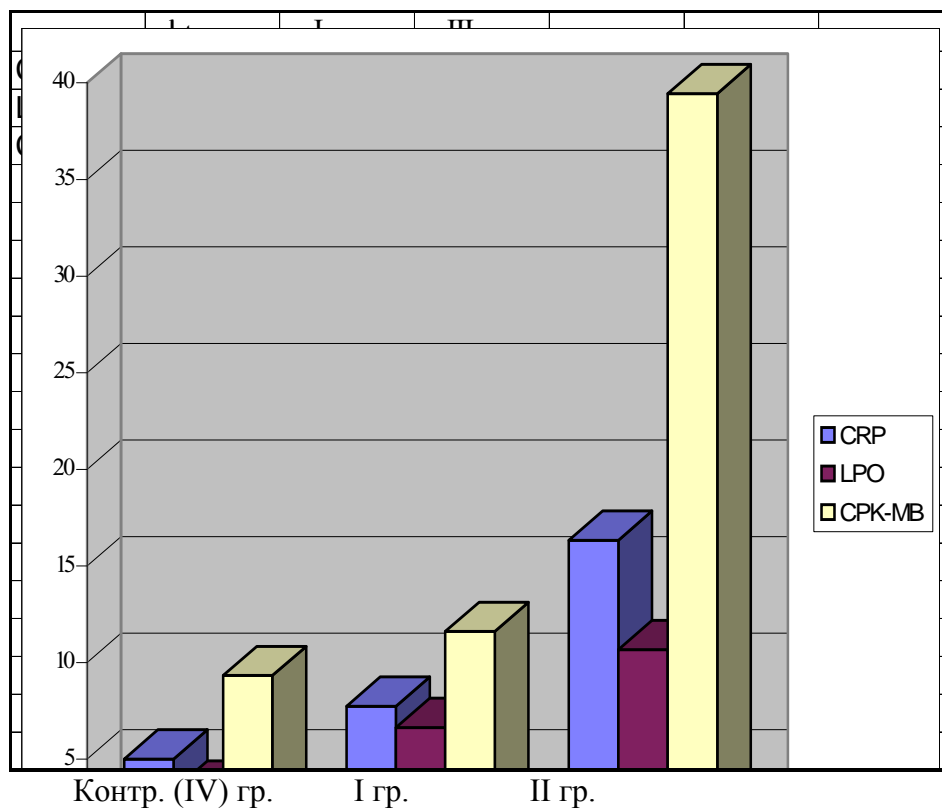
обострение сопутствующей инфекционной патологии, которая, в указанных случаях, независимо способствовала интенсификации ишемических процессов.

Следующими характеристиками, отличающими больных ОКС от контингента лиц I и III групп, оказались резко повышенная активность в плазме ЛПО (табл. 4), концентрация белка острой фазы воспаления – СРБ и прямого маркера повреждения миокарда – СК-МВ, представленная на рис. 2. Средние значения концентрации плазменной ЛПО оказались неожиданно высокими и в IV группе (9,13 nmol/l). Разница между II и IV группами по этому показателю статистически недостоверна (табл. 4). Вместе с тем, выявлена позитивная корреляционная зависимость ($r=0,78$) между концентрацией в плазме ЛПО и титром антител.

Резкая активация свободнорадикальных реакций у больных ОКС, также как инфицированных лиц без КБС, на фоне вышеуказанных серологических изменений указывает, что ведущей причиной оксидативного стресса в этих условиях послужило обострение сопутствующего инфекционного процесса. Следовало ожидать, что у больных с коронарным атеросклерозом это могло спровоцировать усугубление степени ишемии и развитие ОКС.

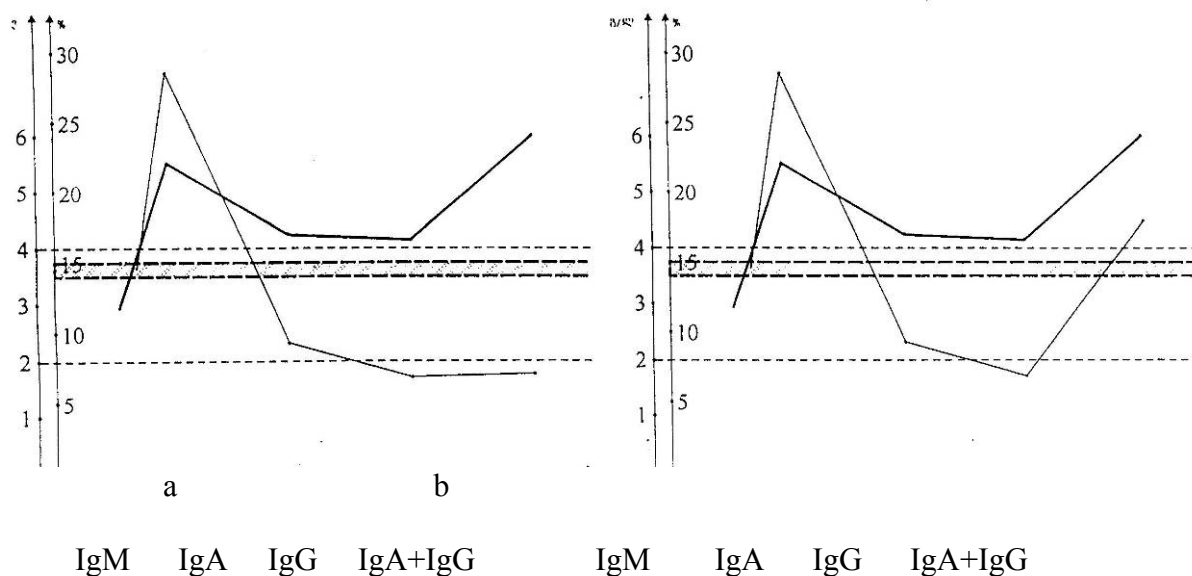
Рис. 2

Средние показатели концентрации СРБ, ЛПО и СК-МВ плазмы в обследуемых группах больных



Для больных II группы свойственными оказались также изменения в системе вторичного гемостаза, не отмечавшееся в группах сравнения, что выражалось в нарушении нормального соотношения между показателями концентрации фибриногена (F) и фибринолитической активности крови (ФАК), представленное на рис. 3.

Рис. 3. Динамика фибринолитической активности крови (ФАК) и концентрации фибриногена в плазме у больных Ia (a) и IIa (b) подгрупп в зависимости от стадий хламидийной инфекции



Стадии болезни : IgM – первичная инфекция – острая стадия; _____ фибриноген;
 IgA – хроническая стадия; _____ ФАК
 IgG – хроническое антителоносительство;
 IgA+IgG – реинфекция/реактивация .

Обычно, повышение концентрации F в плазме (через 24 часа от начала воспаления) сопровождается компенсаторным приростом ФАК. Это явление, известное как Хагеман-каликреин-зависимый фибринолиз, рассматривается как одно из проявлений защитных реакций организма, наблюдаемое нами в группах инфицированных больных. На фоне хронизации инфекции происходила относительная нормализация обоих параметров. В случаях реинфекции/реактивации, что отражалось появлением в плазме комплекса иммунных антител (IgA+IgG), отмечалось нарушение этой закономерности: резкому повышению концентрации F в плазме, что в большинстве случаев совпадало с обострением ишемических процессов (учащение приступов стенокардии, изменения на ЭКГ и др.), не следовал соответственный прирост ФАК т.е. этот показатель оставался на крайне низких уровнях.

Нарушение синхронности между указанными двумя параметрами мы расценивали как функциональную недостаточность фибринолитической системы - коллапс, развитый в результате истощения резервных механизмов на фоне хронически протекающей инфекции.

Выделен еще один отличительный признак больных ОКС от других лиц, страдающих КБС - низкий показатель индекса иммунорегуляторного соотношения (ИИ). Средний показатель индекса во II группе не превышал 0,92, тогда, как в группах

неинфицированных больных КБС и здоровых лиц – колебался в пределах нормы и составил 2,98 \pm 2,76 соответственно.

На этом фоне следует особо отметить разнонаправленные отклонения ИИ у больных хронической хламидийной и герпесвирусной инфекцией. В первом случае это выражалось в повышенных значениях индекса (по сравнению с нормальной величиной) со снижением супрессорной активности Т-клеток у серопозитивных лиц к антителам Chl.pn. (Ia подгр.– 3,38; Pa подгр.–3,17), а при герпесиндуцированном и комбинированном инфицировании - в значительном снижении средних групповых показателей (Iб подгр.– 2,07; Iг подгр.–1,76; Iб подгр.- 2,14; Iг подгр.–1,95) с преобладанием дефицита Т-хелперных клеток (табл.5).

Табл. 5

Показатели иммунной системы в изучаемых группах больных к моменту первичного обследования (M \pm m)

Показатели	Г р у п п ы									
	(%)	Ia	Iб	Iг	Id	Pa	Pб	Pг	III	IV
В-л 12,9 \pm 3,2 N=10-15%		10,0 \pm 0,3	8,1 \pm 1,9*	7,2 \pm 2,8*	11,5 \pm 4,9	10,1 \pm 3,0	7,8 \pm 0,4*	7,0 \pm 1,2*	6,9 \pm 1,3*	
				**						
T- сум. 47,1 \pm 2,6 N=45-50%		21,1 \pm 5,6*	28,3 \pm 2,8*	26,8 \pm 0,5*	45,2 \pm 1,1	23,5 \pm 0,1*	20,8 \pm 1,2*	31,6 \pm 5,3*	19,1 \pm 0,2*	
				**		**				
T- акт . 19,2 \pm 2,1 N=17-25%		10,8 \pm 3,2*	8,5 \pm 3,8*	7,2 \pm 2,1*	20,2 \pm 0,4	9,6 \pm 1,8*	7,9 \pm 5,1*	7,0 \pm 2,2*	4,2 \pm 3,8*	
		**	**	**	**	**	**	**	**	
T- хелп. 12,3 \pm 0,2* 33,1 \pm 2,2 N=30-40%		16,2 \pm 2,8*	16,0 \pm 2,1*	13,0 \pm 6,1*	36,7 \pm 2,1	22,2 \pm 1,5*	20,3 \pm 3,1*	19,5 \pm 1,2*		
			**	**	**	**				
T- супр . 12,0 \pm 2,8 N=10-15 %		4,35 \pm 1,5*	7,73 \pm 3,2	7,39 \pm 4,2	12,3 \pm 5,1	7,0 \pm 0,2	9,49 \pm 6,7	10,0 \pm 3,4	13,1 \pm 5,4	
		**	**	**						
ИИ		3,72	2,07	1,76	2,98	3,17	2,14	1,95	0,92	2,76

N=2,7-3,0

n	21	17	24	24	45	64	78	24	20
---	----	----	----	----	----	----	----	----	----

* - статистически достоверная разница ($P<0,05$) по сравнению с контрольной группой ;

** – статистически достоверная разница ($P<0,05$) по сравнению со III группой (ОКС).

Выявленное снижение супрессорной активности Т-клеток у инфицированных лиц возбудителем Chl.pn. как на фоне КБС, так и без нее, повидимому отражало с одной стороны следствие непосредственного токсического влияния бактериального липополисахарида на клетки иммунной системы, что указывают и другие авторы [Li H.L., Suzuki J. et al., 2002; Титов В.Н. с соавт., 2005], а с другой стороны, указывало на персистенцию инфекции и хронизацию процесса.

С учетом того, что при острой вирусной инфекции в основном Т-хелперы играют решающую роль в развитии адекватного иммунного ответа, направленного против возбудителя, своевременное выявление нарушения нормального соотношения – Т-хелп./Т-супр., у больных КБС приобретает определенную диагностическую значимость в плане превенции ОКС. Применение ИИ дает возможность установить наличие невидимых качественных сдвигов в системе Т-лимфоцитов на том раннем этапе, когда количественные изменения все еще не прослеживаются.

Сопоставление показателей ИИ в группах больных ОКС с летальным исходом (12,5%) в течении двух месяцев от развития нестабильной стенокардии и без летального исхода способствовало выявлению статистически достоверной межгрупповой разницы ($\chi^2=39,21$; $P<0,05$). В первой из этих групп средняя величина индекса не превышала 0,51 (пределы колебания 0,4-0,98), а во второй – составило 1,27 (при пределах колебания 1,09-1,38). Полученные результаты показали, что исход при ОКС более благоприятный у лиц со значениями индекса, близкими к норме.

Следовательно, считаем, что индивидуальная оценка в плане определения иммунного статуса, требуется в каждом конкретном случае. При этом, особое внимание следует уделить больным, у которых инфекционный процесс протекает с одновременным подавлением (коллапсом) обоих звеньев клеточного иммунитета - Т и В лимфоцитов, что в свою очередь, создает условия для развития такого патологического состояния, как ОКС.

Особое внимание заслуживает еще один симптом, характерный для больных ОКС – васкулит – повреждение мышечного слоя артерий (воспалительного характера). Верификация васкулита нам удалась с помощью ультразвуковой ангиографии или ультразвукового дуплексного сканирования магистральных артерий больных IV группы, у которых отмечалась серологическая картина, соответствующая рекуррентной инфекции. Необходимость проведения дуплекссканирования у этих лиц были обусловлена наличием аускультативной симптоматики. С наибольшей частотой выявлена шумовая симптоматика над подключичных артериях (35,6%), особенно правой (70%) и проекционной области брюшной аорты (26,7%).

Метод дуплекссканирования реально выявил большую частоту (40%) воспалительного поражения экстракраниальных артерий, брюшной аорты и ее разветвлений у инфицированных лиц без наличия коронарного атеросклероза. При этом, в

10 % случаев поражение сосудистого русла протекало асимптомно, несмотря на серьезные локальные изменения в сосудах.

У больных КБС, на фоне умеренно выраженных периферических вазомоторных нарушений, сложно и почти невозможно оказалось отличить подобные процессы в сосудах от поражений атеросклеротического происхождения.

При комбинированных вирусиндуцированных заражениях проявлением вазопатии служили асимметрия артериального давления на верхних конечностях (40,6%), синдром Рейно (17,19%), а также артериальная гипертензия (17,25%), зафиксированная у молодых лиц в возрасте до 35 лет. У этих больных выявлена резко повышенная концентрация специфических иммуноглобулинов в плазме к вирусу Эбштейна-Барра, которая колебалась в пределах от 153 до 300 u/ml (при допустимых концентрациях в норме 10-14 u/ml). Гипертензия отличалась особой рефрактерностью по отношению к традиционному гипотензивному лечению; положительный терапевтический эффект во всех случаях был достигнут после подключения к комплексу лечебных мероприятий противовоспалительного курса, наряду с системной энзимотерапией. Такой эффект, с учетом серологических данных больных, позволяет думать о наличии артериита вирусной этиологии, который в данных случаях распространился на артерии резистивного калибра, ибо именно этому сосудистому звену придается ответственность в модификации системного артериального давления.

Патогенетический механизм вышеуказанной артериальной гипертензии, развитой на фоне хронического инфицирования EBV, думаю вполне соответствует схеме, предложенной Daniel A. Duprez [Clement D.L., Shepherd J.T., 1993], в которой основной причиной инфекционного васкулита представляется повреждающее действие антивирусных антител на эндотелий, воспаление артериальной стенки с пролиферацией интимы и гладкомышечного слоя, вызывающей в последствии окклюзию ее просвета (рис. 4).

Рис.4. Изменения происходящие в стенке артериального сосуда при инфекционном васкулите

Secondary Vasospastic Disorders

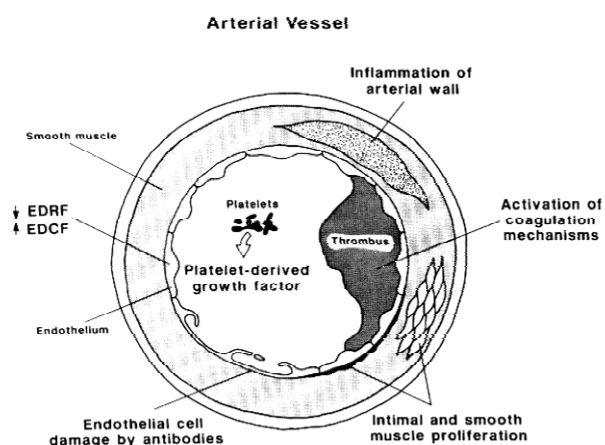


Figure 12-1 Effect of vasculitis on arterial vessels. *EDRF*, endothelium-derived relaxing factors; *EDCF*, endothelium-derived contracting factors.

На схеме отражается также активация механизма коагуляции на фоне подавления гемостатических факторов. Подразумевается, что больные с описанным синдромом васкулита являются также потенциальными кандидатами тромбоза.

Насколько повреждает инфекционный процесс периферическую сосудистую систему в виде артерийтов, капилляритов или венозную сосудистую сеть в виде флебитов, флеботромбозов и т.д.? – ответ на этот вопрос пока еще не сформулирован, так как он является предметом будущих исследований. В этом плане, если вспомним результаты *in vitro* проведенных исследований R.H.Fryer, E.P. Schwobe и соавт. (1997) на эндотелиальных клетках венозных сосудов человека, инфицированного возбудителем Chl.pn., значимость и необходимость изучения этого вопроса в клиническом плане, представляется неоспоримой. Авторами установлено, что клетки эндотелия венозных сосудов, поврежденные бактериальным эндотоксином, приобретают способность стимулировать синтез тканевых и прокоагуляционных факторов. Уже спустя 18 часов после инфицирования этот процесс достигает пика максимальной активности, что сопровождается значительным усилением агрегации тромбоцитов инфицированными эндотелиальными клетками. Эту способность иницирования внутриклеточных процессов считают авторы значительной характерной чертой Chl.pn., а также возможным патогенетическим механизмом локальных флебо-тромбозов.

Наши данные соответственно подтверждают, что одновременный прирост в крови титра антивирусных иммуноглобулинов и концентрации F-а создает опасность в плане развития острых циркуляторных нарушений на любом участке сосудистой сети не только для больных КБС, но и всех пациентов с обострением хронической моно или комбинированной герпесвирусной (HSV-I, CMV, EBV) инфекцией.

Примерно у одной трети исследуемых лиц (I гр. – 29,67%; II гр. - 31,25%) отмечались флебодистония, варикоз с венозной недостаточностью или без нее; флебиты – у 12,8% (I гр.) и 15,2% больных (II гр.), в том числе верхних конечностей – 5,6% и 7,1% соответственно. Повреждение капилляров в большинстве случаев проявлялось в повышении их проницаемости. О снижении резистентности капилляров судили по положительной пробе Нестерова, что у пациентов II гр. зафиксировано в 46,87% случаев.

На данном этапе нет убедительных оснований причислить указанные сосудистые нарушения у коронарных больных к числу сопутствующих заболеваний, также, как и квалифицировать их как проявления инфекционного процесса. Перспектива решения вопроса основывается на будущие совместные клинко-морфологические исследования ангиологов, ангиохирургов и кардиологов. Что касается представленной картины сосудистых нарушений у пациентов без сосудистого атеросклероза, имеются достаточные данные, которые способствуют отнести их к воспалительному хламидийно/вирусному повреждению в виде инфекционного васкулита. Несомненно также, что инфекционный васкулит данной этиологии, на подобие мультифокального атеросклеротического повреждения различных сосудистых бассейнов, может протекать бессимптомно. Следовательно, его эффективный скрининг требует оценки результатов клинических исследований наряду с учетом показателей специальных диагностических методов напр. ультразвукового дуплекссканирования.

На рис. 5. схематически представлены те основные показатели, изменения которых происходят в организме при обострении хронического инфекционного процесса, вызванного возбудителем Chl.pn. и некоторыми представителями семейства герпесвирусов напр. HSV-I, CMV, EBV. Совокупность этих изменений, в случае нелеченной или неадекватно леченной рекуррентной инфекции, обуславливает дестабилизацию КБС и формирование ОКС, опосредованного системным воспалительным ответом организма.

В результате проведенного исследования установлено, что предложенный сипптомокомплекс - секстада плазменных показателей наряду с сосудистым фактором (деструктивно-пролиферативный васкулит), у больных с хроническим бактериально-вирусным инфицированием может быть использован в качестве добавочного диагностического критерия ОКС, особенно при ее атипично протекающих формах (без

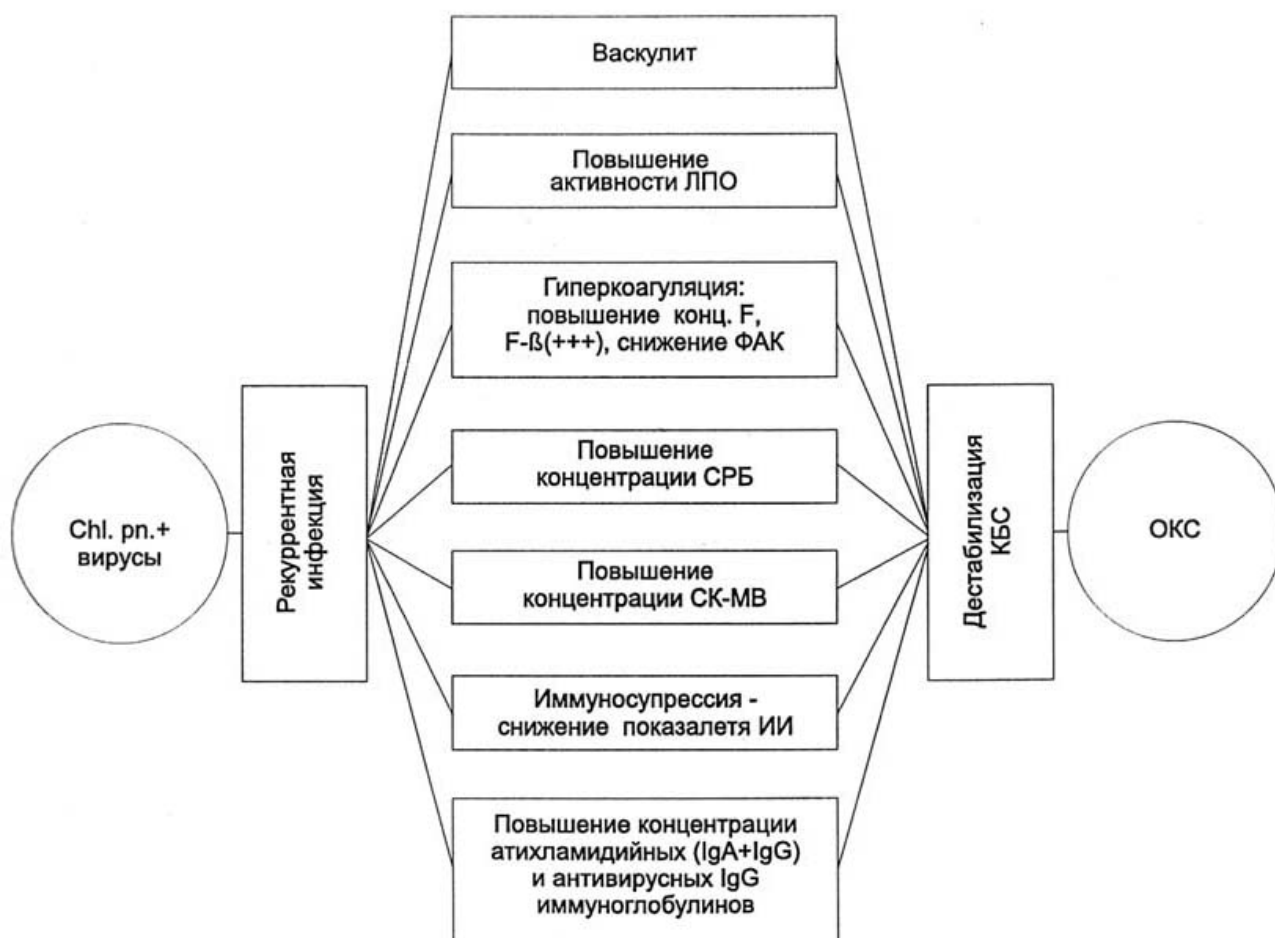
элевации сегмента ST и др.). Обострение хронической инфекции в виде ее рекуррентной формы – следует рассматривать как один из преходящих риск-факторов дестабилизации КБС.

На основании полученных данных выделены основные факторы, которые в условиях интерференции, вызывают провоцирование активации длительно персистирующих в организме инфекционных агентов:

1. Суперинфекция;
2. Переохлаждение/перегрев;
3. Острый эмоциональный стресс/хроническое эмоциональное перенапряжение;
4. Нейро-эндокринные нарушения;
5. Длительное, латентное течение инфекции;
6. Преклонный возраст (>70 лет);
7. Снижение активности иммунной системы;
8. Нелеченные случаи/неполноценное лечение.

Несмотря на гетерогенность исследуемого спектра патогенов, на основании детального анализа полученных результатов. нами выделены общие и отличительные признаки хронического инфицирования возбудителем Chl.pn. и герпесвирусами - HSV-I, CMV, EBV.

Рис. 5. Основные механизмы дестабилизации КБС и развития ОКС при хроническом бактериально-вирусном инфицировании



Общие признаки:

- 1) Универсальный источник заражения – инфицированный человек;
- 2) Высокая частота латенции (вместе с первично-манифестированными формами);
- 3) Предрасположенность к рецидивам (рекуррентно-рецидивирующие формы);
- 4) Развитие иммуносупрессии;
- 5) Поражение сердечно-сосудистой системы.

Отличительные признаки:

- 1) Повышение концентрации СРБ в плазме крови в острой и рекуррентной фазах инфицирования возбудителем Chl.pn. и полная торпидность этого белка острой фазы воспаления при вирусиндуцированных состояниях, независимо от остроты инфекционного процесса.
- 2) Значительное повышение концентрации F-а в плазме на фоне герпесвирусной инфекции не только в острой фазе и фазе реинфекции/реактивации, как в случаях инфицирования возбудителем Chl.pn., но и при хронизации процесса и в стадии бессимптомного вирусносительства. Это подтверждает, что вирусная агрессия с высоким риском тромбоза продолжается на протяжении всего инфекционного процесса.
- 3) Развитие нарастающей нормо или гипохромной анемии в процессе хронизации хламидийной инфекции, что не наблюдается на фоне изученных герпесвирусных инфекций. Механизмы, ведущие к развитию анемии при инфицировании возбудителем Chl.pn., пока еще не до конца раскрыты. Полагаем, что Chl.pn. имеет высокий афинитет по отношению к эритроидным прекурсорным клеткам костного мозга, или хламидийный эндотоксин подавляет эритропоэз по другим, неизвестным нам механизмам.
- 4) Противоположный характер нарушения нормального соотношения между субпопуляциями Т-лимфоцитов на фоне нарастающей дисфункции иммунной системы, что проявляется в увеличении абсолютных значений индекса иммунорегуляторного соотношения по сравнению с нормой при хламидийной инфекции и достоверно низких его значений как при моно, так и комбинированном герпесвирусном инфицировании.
- 5) Выделена совокупность клинических симптомов, характерная для вирусного, особенно EBV-индуцированного длительного, хронического инфицирования:

Лимфаденопатия, с наиболее частым увеличением шейных, паховых лимфоузлов (59,4%);

Асимметрия давления на верхних конечностях (40,6%);

Лейкопения (32,8%);

Относительный моноцитоз (59,2%);

Элевация сегмента - ST на ЭКГ (29,8%);

Пролонгирование интервала Q-T на ЭКГ (22,6%);

Синдром Рейно (17,2%);

Пролапс митрального клапана (15,6%).

Наличие трех или более из перечисленных симптомов на фоне кардиальных жалоб больного, фебрильного состояния и др., или без них, являются показаниями для проведения серологического обследования на инфицированность вирусом EBV.

- 6) Выделенный нами ЭКГ симптомокомплекс оказался характерным для больных, инфицированных возбудителем Chl.pn., как с верифицированной КБС (85,7%), так

без признаков коронарного атеросклероза (93,3%) и почти не отмечался у больных с вирус-индуцированной патологией (3,1%). Чувствительность ЭКГ симптомокомп-лекса составила 92,89%; специфичность – 51,43% (предел точности - 45,45%).

В доступной литературе представленная выше совокупность отличительных бактериально-вирусных признаков в перечне общепринятых характеристик изученных патогенов нам не встречалась.

Мы далеки от мысли наложить всю тяжесть атеросклероза или его осложнений на Chl.pn., герпесвирусы, другие инфекционные агенты или их эндотоксины. Не подлежит сомнению, что при рассмотрении общей проблемы атеросклероза необходимо учесть общность множества биологических и социальных факторов, хотя в этом плане, недооценить роль инфекционного фактора, полагаем недопустимым. Наш опыт показал, что на сегодня, оптимальная кардио и вазопротекция требует своевременного диагностирования инфицированности кардио и вазотропными патогенами и в случае необходимости, проведения неотложной адекватной терапии.

Исследования, которые ориентированы на тончайшей серологической диагностике кардио-вазотропных инфекционных агентов с применением современных тест-систем и методик, открывают новые возможности разработать и реально наметить дифференцированные направления в лечении атеросклероза и его различных проявлений, опираясь на новые параметры. К ним принадлежат: степень эндотелиальной дисфункции, интенсивность процессов липопероксидации, состояние антиоксидантного статуса организма, белки острой фазы воспаления и маркеры повреждения миокарда, толщина интима-медмального слоя сосудистой стенки и т. д.

Исходя из универсальности проблемы, ее решение должно осуществляться, предположительно, совместными усилиями кардиологов, терапевтов, ангиологов, неврологов, инфекционистов и представителей других специальностей.

Выводы

- 1.** КБС в большинстве случаев протекает в условиях хронической манифестированной, вяло или латентно текущей хламидийной и/или комбинированной хламидийно-герпесвирусной инфекции с повреждением ряда органов и тканей, по отношению к которым эти возбудители характеризуются особым тропизмом – сердечно-сосудистая система, респираторный тракт, нервная система, иммунная система, лимфатическая система, соединительная ткань и др.
- 2.** Сочетанное хроническое инфицирование возбудителем Chl.pn. и герпесвирусами (HSV-I, CMV, EBV), особенно в случаях комбинации вирусов, вызывает развитие вазопатии, сложных нарушений ритма и проводимости сердца, что отягощает течение КБС и значительно повышает частоту рекуррентных коронарных инцидентов.
- 3.** При хроническом инфицировании возбудителем Chl.pn. выделены добавочные формы клинического течения: а) сердечно-сосудистая, в виде хламидийного: коронарита, эндомиокардита, перикардита, мезоартита, вторичного периферического васкулита [с включением в патологический процесс почти всех звеньев сосудистой системы, от артерий эластического и резистивного калибра, капиллярной сети и сосудов венозного типа включительно]; б) комбинированная : сердечно-сосудисто/назо-фарингиальная; сердечно-сосудисто/пульмональная (бронхиальная астма, хронический астмоидный бронхит, пневмония и др.); сердечно-сосудисто/неврологическая.

4. У больных КБС острая хламидийная инфекция протекает на фоне повышенных концентраций в плазме СРБ и фибриногена, компенсаторной гипергемоглобинемии и эритремии. Для хронизации процесса характерна нормализация уровня в крови белков острой фазы, развитие нарастающей анемии и иммуносупрессии, а также латентное течение моно или мультифокального васкулита, первым и единственным проявлением которого часто является кардиалгия.

5. Возбудителя *Chl.pn.* нужно причислить к общепринятой группе кардио и вазотропных инфекционных агентов, а в этиологической структуре воспалительного повреждения сердца и сосудов в качестве независимых форм выделить хламидийный коронарит, хламидийный этдо-миокардит, хламидийный перикардит, хламидийный мезоартит, хламидийный вторичный периферического васкулит и т.д.

6. Во время инфицирования вирусами CMV, HSV-I и EBV, как в острой, так и хронической стадии болезни происходит повышение концентрации в плазме F, что находится в положительной корреляционной зависимости с титром антивирусных IgG антител. Гиперфибриногенемия персистирует и в дальнейшем, в стадии хронического вирусоносительства, что указывает на участие вирусного антигена в усилении синтеза прокоагуляционных агентов и подтверждает, что вирусная агрессия с высоким риском тромбоза продолжается на протяжении всего инфекционного процесса.

7. При моно или «микст» инфицировании вирусами CMV, HSV-I и EBV острофазовый воспалительный ответ отличается от воспалительной реакции, вызванного возбудителем *Chl.pn.* резкой торпидностью СРБ, не зависящей от титра специфических антивирусных иммуноглобулинов в крови. Это подтверждает неинформативность этого маркера воспаления для оценки активности и динамики вирусного процесса.

8. Рекуррентную инфекцию, при хроническом хламидийно-герпесвирусном инфицировании у больных КБС, можно считать преходящим преципитирующим риск-фактором нарушения стабильности болезни и развития ОКС.

9. Добавочным диагностическим критерием ОКС при хроническом бактериально-вирусном инфицировании можно считать высокую концентрацию ЛПО в крови, что независимо от степени нарушения липидного метаболизма, может служить оценке активности свободнорадикальных реакций и процессов липопероксидации, а у больных КБС, добавочным прогностическим биохимическим маркером в плане предикции ожидаемых кардиальных катастроф.

10. При изолированном или комбинированном инфицировании возбудителями *Chl.pn.* и герпесвирусов, у больных КБС и без нее, на фоне нарастающей супрессии иммунной системы организма, формируются характерные количественные и качественные сдвиги клеточного иммунитета. В случаях одновременного коллапса его обоих звеньев—системы Т и В лимфоцитов, возникают условия для развития такого патологического состояния, как ОКС.

11. Выявлены предикторы ОКС при реинфекции/реактивации хронической хламидийно-вирусной инфекции, которые создают определенную опасность стабильному течению КБС и повышают риск провоцирования ишемических кризов.

12. Во время хронического хламидийно-герпесвирусного инфицирования, особенно после перенесения рекуррентной инфекции, следует проводить мониторинг специфических антихламидийных и антивирусных иммуноглобулинов в плазме.

13. Хроническая хламидийно-герпесвирусная инфекция становится способствующим фактором прогрессирования и дестабилизации атеросклероза без проведения терапии, направленной против возбудителя (при латентных и особенно рекуррентных формах), или неполноценно проведенного лечения, что препятствует манифестации болезни, усиливает стойкость патогена и увеличивает шанс наложения суперинфекций.

14. На сегодня, оптимальная кардио и вазопротекция требует исключения инфицированности кардио-вазотропными инфекционными агентами и при необходимости безотлагательного проведения адекватной терапии.

Практические рекомендации

- Своевременное выявление ассоциаций симптомов – высокая концентрация СРБ одновременно с появлением в плазме комплекса антихламидийных иммуноглобулинов (IgA+IgG), как предикторов рекуррентной хламидийной инфекции, важно не только для больных КБС или лиц с высоким риском болезни, но и для здоровых людей без клинических и лабораторных признаков коронарного атеросклероза.
- Неоднородность реакций со стороны неспецифического маркера воспаления-СРБ, у больных, инфицированных возбудителем Chl.pn. и вирусов (CMV, HSV-I, EBV) может быть использована врачами общей практики для дифференциации бактериального и вирусного инфицирования на первичном этапе диагностики.
- Предложен симптомокомплекс ЭКГ изменений, характерный для хронического хламидийного инфицирования, которых наряду с другими показателями может служить добавочным ЭКГ маркером инфицирования возбудителем Chl.pn.
- Высокая частота воспалительного поражения сосудистой системы при латентном течении хронической хламидийно-герпесвирусной инфекции указывает на необходимость применения у кардиологических больных ультразвукового дуплекссканирования, как эффективного скринингового метода своевременной диагностики хронического инфекционного васкулита, с целью устранения возможных сосудистых осложнений.
- Для оценки функционального состояния иммунной системы больных КБС определенную ценность представляет использование индекса иммунорегуляторного соотношения субпопуляций Т лимфоцитов. Это дает возможность установить наличие невидимых качественных сдвигов в системе Т-клеток на том раннем этапе, когда количественные изменения все еще не прослеживаются.
- Своевременное опознание сочетанной хламидийно-герпесвирусной инфекции среди практически здоровой части населения является одним из важных звеньев первичной превенции кардио-васкулярных болезней.

Список научных работ опубликованных по теме диссертации

1. Изучение хламидийной инфекции, как возможного риск-фактора ишемической болезни сердца, при различных проявлениях атеросклероза. Проблемы превентивной кардиологии, посвященные вопросам государственной программы «Профилактика болезней системы кровообращения». Материалы научно-практической конференции. Тбилиси. 2001; 36-39 (на груз. языке).
2. Elektrocardiographic abnormalities during the chronic bacterio-viral infection. Georgian Medical News. 2002; 7-8:52-58.
3. Diagnostic value of assessment of some acute phase proteins in coronary heart disease patients with and without Chlamydia pneumoniae infection. Georgian Medical News. 2003; 7-8:42-48.
4. Plasma concentration of some acute phase proteins in patients seropositive to Chlamydia pneumoniae infection presented with stable and unstable angina pectoris. Georgian Medical News. 2003; 12:28-31.
5. Оценка диагностической значимости некоторых показателей плазмы при стабильном течении ишемической болезни сердца и остром коронарном синдроме. Кардиология и внутренняя медицина. 2004; 2:52-56 (на груз. языке).
6. Оценка нарушений антиоксидантной системы крови по активности липидного гидропероксида у больных ишемической болезнью сердца. Известия Академии Наук Грузии - биологическая серия. 2004; 2:211-218 (на груз. языке).
7. Chronic bacterial-viral vasculitis as manifestation of systemic inflammatory response syndrome in females. Georgian Medical News. 2005; 9:37-40.
8. Диагностическая значимость определения активности липидного гидропероксида у больных ИБС с наличием и без наличия хронического герпесвирусного инфицирования. Кардиология СНГ. 2005; 3:19-26.
9. Особенности изменения некоторых показателей системы гемостаза при хроническом бактериально-вирусном инфицировании у больных ИБС. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2006; 2:50-53.
10. Обострение хронической бактериально-вирусной инфекции, как возможный риск-фактор развития острого коронарного синдрома у больных коронарной болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006; 5:36-40.
11. Хронический бактериально-вирусный васкулит, как возможный риск-фактор нарушения стабильности течения коронарного атеросклероза. Ангиология и сосудистая хирургия. 2006; 3: 35-39.
12. Особенности нарушения функции иммунной системы у больных со стабильным течением коронарной болезни сердца и острым коронарным синдромом при хроническом бактериально-вирусном инфицировании. Известия Академии Наук Грузии - биологическая серия. 2006; 3: 503-509 (на груз. языке).
13. Хронический бактериально-вирусный васкулит, как возможный риск-фактор нарушения стабильного течения коронарного атеросклероза. Вестник радиологии и рентгенологии. 2006; 2-3: 42-44 (на груз. языке).
14. Основные механизмы дестабилизации коронарной болезни сердца при хроническом бактериально-вирусном инфицировании. Кардиология и внутренняя медицина. 2006; 3 (XV): 39-42 (на груз. языке).