

О.М. Ломаковський
Т.І. Гавриленко
О.А. Підгайна
М.І. Лутай

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска»
НАМН України», Київ

Ключові слова: стабільна
ІХС, вроджений та адаптивний
імунітет, хламідійна інфекція.

ХЛАМІДІЙНА ІНФЕКЦІЯ, ВИРАЖЕНІСТЬ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ ТА ІМУННИЙ СТАТУС У ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ

Вступ. Показано епідеміологічний зв'язок між серопозитивністю до різних інфекційних агентів і захворюваністю на ішемічну хворобу серця (ІХС). Доведено наявність патогенних організмів у прогресуючих атеросклеротичних бляшках. Виявлено позитивний зв'язок *Chlamydia pneumoniae* з ризиком розвитку ІХС. **Мета дослідження** — оцінити зв'язок хламідійної інфекції з вираженістю коронарного атеросклерозу, перебігом ІХС, зі станом клітинного та гуморального набутого і вродженого імунітету для розуміння механізмів можливого впливу хламідійної інфекції на розвиток атеросклерозу. **Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 139 осіб зі стабільною ІХС з наявністю та відсутністю хламідійної інфекції. Матеріалом імунологічного дослідження була периферична венозна кров. Для визначення показників клітинного та гуморального вродженого й адаптивного імунітету в сироватці крові та супернатантах мононуклеарних клітин використовували імуноферментний аналіз. **Результати дослідження.** Між пацієнтами з ІХС із наявністю хламідійної інфекції порівняно з пацієнтами з її відсутністю рівень С-реактивного білка у крові (СРБ) відповідно становив 6,5 (3,3–12,4) проти 4,7 (2,1–7,9) мг/л ($p=0,024$) ($R=0,26$; $p=0,029$), активність бластної трансформації лімфоцитів із неспецифічним антигеном фітогемаглютиніном — 49 (41–53) проти 43 (40–50)% ($p=0,054$) ($R=0,27$; $p=0,005$), кисеньзалежний метаболізм нейтрофілів за спонтанним НСТ-тестом був відповідно 62 (49–70) проти 52 (41–64)% ($p=0,004$) ($R=0,18$; $p=0,034$), кількість нейтрофілів із негативною активацією — 56 (48–62) проти 43 (30–53)% ($p=0,028$). Клінічна характеристика пацієнтів із хронічною ІХС з наявністю хламідійної інфекції порівняно з пацієнтами з її відсутністю не відрізнялася кількісним ураженням коронарного русла за G.G. Gensini — 54 (20–89) проти 35 (25–79) балів ($p=0,30$), наявністю багатосудинного коронарного ураження — у 70 проти 75% хворих ($p=0,18$), наявністю післяінфарктного кардіосклерозу — у 45 проти 51% хворих ($p=0,56$), наявністю ХСН ІІа стадії та вище — у 6% проти 3% ($p=0,77$). **Висновки.** Наявність хламідійної інфекції порівняно з її відсутністю у пацієнтів зі стабільною ІХС супроводжується підвищеним рівнем СРБ у крові, високою активністю бластної трансформації Т-лімфоцитів та нейтрофілів крові без функціональних змін моноцитів. Наявність хламідійної інфекції не пов'язана з дисфункцією ендотелію, активністю перекисного окиснення ліпідів та апоВ-білків, вираженістю коронарного атеросклерозу, клінічними проявами ІХС та розвитком ускладнень (інфаркт міокарда, серцева недостатність).

ВСТУП

Загальні інфекційні захворювання можуть бути пов'язані з хронічним запальним станом, який є відмінною рисою атеросклерозу, що свідчить про можливий зв'язок між цими двома патологічними станами. У багатьох дослідженнях протестували «інфекційну гіпотезу», але їх результати суперечливі [18]. Показаний епідеміологічний зв'язок

між серопозитивністю до різних інфекційних агентів і захворюваністю на ішемічну хворобу серця (ІХС). Доведено наявність патогенних організмів в прогресуючих атеросклеротичних бляшках. Продемонстровано в дослідженнях на тваринах пришвидшення атеросклерозу після інюкуляції всередину судини інфекційного агента [17]. Виявлений позитивний зв'язок *Chlamydia pneumoniae* з ризи-

ком розвитку ІХС у японців [19]. Припускають, що вірус папіломи (*human papillomavirus*) може входити у список інфекційних агентів, пов'язаних із розвитком, прогресом або стабілізацією атеросклеротичного процесу. Незважаючи на невдачі в ряді клінічних досліджень, призначених для лікування хворих на основі інфекційної гіпотези, ця гіпотеза, як і раніше, не втратила своєї актуальності й повільно розвивається [13]. Накопичується глибше розуміння фізіологічного зв'язку між інфекцією і атеросклерозом [21]. Існує надія на ефект раннього втручання за рахунок використання вакцин [15]. Особи з ВІЛ мають вищі темпи розвитку атеросклерозу, ніж неінфіковані суб'єкти з ССЗ, імовірно, внаслідок пов'язаного з ВІЛ запалення і антиретровірусної терапії [11]. Бактерії порожнини рота виявлені в атеросклеротичних бляшках. Стрептокок знайдений з великою частотою одночасно у роті та в судинних зразках, і його наявність в атеросклеротичних бляшках передбачає можливу причетність цієї бактерії до прогресування атеросклерозу [12]. Встановлений зв'язок інфекції в атеромі (*Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *cytomegalovirus*, EBV) з гострим коронарним синдромом і стабільною стенокардією. Вплив збудника на розвиток нестабільності в бляшці може бути пов'язаний із місцевим протизапальним, протромботичним і проімунотенним ефектами [8]. Продемонстровано наявність аберантних органів хламідії у природних умовах в атероматозних коронарних тканинах за даними електронної мікроскопії [9]. Проте проведене проспективне дослідження не підтвердило патофізіологічної участі цих патогенів у розвитку кальцинозу коронарних артерій, як *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *cytomegalovirus*, *herpes simplex virus*, *hepatitis A virus* [14].

Мета дослідження — оцінити зв'язок хламідійної інфекції з вираженістю коронарного атеросклерозу, перебігом ІХС, зі станом клітинного та гуморального набутого і вродженого імунітету для розуміння механізмів можливого впливу хламідійної інфекції на розвиток атеросклерозу.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пацієнтів із ІХС зі стабільною стенокардією розподілили на дві групи: до 1-ї групи (n=70) увійшли особи з відсутністю хламідійної інфекції (титр IgG-антитіл (IgG-Ат) до *Chlamydia pneumoniae* <1,1 ум. од.), до 2-ї групи (n=69) — пацієнти з наявністю хламідійної інфекції (титр IgG-Ат до *Chlamydia pneumoniae* >1,1 ум. од.). Наявність факторів ризику атеросклерозу у 2-й та 1-й групах не відрізнялися і становили: гіпертонічна хвороба — 66 проти 78% (p=0,20), цукрового діабету — 7 проти 9% (p=0,76), надмірної маси тіла — 31 проти 51% (p=0,07), тютюнопаління — 38 проти 25% (p=0,24), гіперхолестеринемії — 45 проти 53% (p=0,34), гіпертригліцеридемії — 32 проти 32% (p=0,96), гіподинамії — 32 проти 13% (p=0,29).

Матеріалом імунологічного дослідження була периферична венозна кров, яку брали натще.

Для оцінки серологічного статусу пацієнтів на наявність хламідійної інфекції використовували

лі імуноферментний метод із тест-системою HSV IGG (Savyon Diagnostics (Ізраїль)).

Для кількісного визначення високочутливого білка гострої фази (С-реактивного білка — СРБ), моноцитарного хемотактичного протеїну (MCP-1), розчинних клітинних молекул адгезії (sICAM, sVCAM), цитокінів — фактора некрозу пухлини (ФНП)- α , інтерлейкіну (ІЛ)-2, -4, -6, -8, -10, інтерферону (ІФН)- γ в сироватці крові та супернатантах мононуклеарних клітин користувалися твердофазним імуноферментним методом.

Поглиналину активність нейтрофілів та моноцитів оцінювали за реакцією фагоцитозу з частинками полістиролового латексу за методом Т.І. Івчик [6]. Для оцінки функціонально-метаболічної активності нейтрофілів і моноцитів використовували НСТ-тест (НСТспонтанний) [6]. Для кількісного визначення Ат до тканин артеріальної стінки та міокарда (Ат до аорти пошкодженої, Ат до міокарда пошкодженого) використовували реакцію поглинання комплекменту за методикою Н.І. Кондрашової [2]. Для кількісного визначення розчинного CD40 ligand (sCD40L) і антитіл до окиснених ліпопротеїнів низької щільності (Ат оЛПНЩ) в сироватці крові використовували відповідно тест-системи для імуноферментного аналізу Bender MedSys (Австрія) і Biomedica Gruppe (Австрія). Рівень у сироватці крові IgG, IgM, IgA визначали за методом радіальної імунодифузії за Г. Манчіні, 1963). У сироватці крові визначали рівень імуноглобуліну Е (IgE) імуноферментним методом з використанням наборів «ХЕМА» (Росія). Визначення кількісного змісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та холестеринвмісних імунних комплексів (ХІК) проводили за методом М. Digeonet та співавторів [10]. Проліферативну неспецифічну активність лімфоцитів щодо міогенфітогемаглютеніну та специфічну сенсibilізацію лімфоцитів до антигенів судинної стінки оцінювали в реакції бласттрансформації (РБТЛ) [5]. Імунофенотипування клітин крові включало визначення кількості клітин, які створюють основні популяції та субпопуляції лімфоцитів методом лазерної проточної цитофлюориметрії у прямому імунофлюоресцентному тесті [1, 3, 4]. Досліджували експресію антигенів:

- CD3+ (загальна кількість Т-лімфоцитів);
- CD4+ (Т-лімфоцити хелпери);
- CD8+ (Т-лімфоцити супресори/цитотоксичні клітини);
- CD16+ (природні кілери, NK-клітини);
- CD19+ (В-лімфоцити);
- CD95+ (білки групи рецепторів фактора росту);
- CD40+ (рецептор костимуляції В-лімфоцитів);
- CD154+ (ліганд CD40 на Т-лімфоцитах).

Ендотелін-1 визначали в сироватці крові методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-системи фірми «Diagnostic Automation» (Канада).

Вміст холестерину в складі імунних комплексів визначали спектрофотометричним методом із ви-

користанням набору реактивів для визначення холестеролу («BioSystems», Іспанія) [7].

Спектрофотометрично на апараті СФ-46 визначали в сироватці крові та атерогенних ліпопротеїнах рівні проміжних та кінцевих продуктів переокисного окиснення ліпідів (ПОЛ) — дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА). Активність ферментів антиоксидантного захисту — каталази і супероксиддисмутази (СОД) оцінювали з використанням спектрофотометричного та флюориметричного методів відповідно.

Активність системи оксиду азоту визначали спектрофотометричним методом на біохімічному аналізаторі «Express plus» за концентрацією в сироватці крові його стабільного метаболіту цитруліну (NOS-залежний синтез) за методикою F.D. Snell, C.T. Snell [20] та нітратів/нітритів із використанням набору «Total NO» (R&D System) [16].

Фактор Віллебранда визначали методом ферментов'язаного флуоресцентного дослідження (метод ELFA) на аналізаторі «VIDAS» (Франція).

Центральні тенденції та розкиданість кількісних ознак представлені медіаною (Me) та інтерквартильним інтервалом (значення 25-го та 75-го процентиля). Відмінність між групами вважали статистично значущою при рівні значущості $p < 0,05$. Для порівняння двох незалежних груп за кількісною ознакою використовували U-критерій Манна — Уїтні для перевірки гіпотези про рівність середніх рангів. При оцінці якісних ознак у групах порівняння зіставляли відносні частоти (відсотки, пропорції, частки). Для аналізу зв'язку двох кількісних та якісних ознак використовували метод рангової кореляції Спірмена із зазначенням коефіцієнта кореляції R і точного значення r.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клінічна характеристика пацієнтів із хронічною ІХС з наявністю хламідійної інфекції порівняно з пацієнтами з її відсутністю показала, що вік пацієнтів становив відповідно 58 (51–63) проти 62 (55–65) років ($p=0,09$), давність клінічних проявів ІХС — 3 (1–6) проти 4 (1–9) років ($p=0,43$), початок клінічних проявів ІХС до 45 років виявлено у 17 проти 31% хворих ($p=0,22$), вік хворих при перших клінічних проявах ІХС — 56 (47–61) проти 51 (44–58) року ($p=0,15$), III–IV функціональний клас — у 61 проти 72% хворих ($p=0,36$), толерантність до фізичного навантаження — 75 (50–100) проти 75 (50–100) Вт ($p=0,17$), подвійний добуток на порозі навантаження — 171 (145–203) проти 162 (117–203) ум. од. ($p=0,19$), клінічні прояви динамічного коронарного стенозу — у 21 проти 15% хворих ($p=0,62$), наявність післяінфарктного кардіосклерозу — у 45 проти 51% хворих ($p=0,56$), наявність

хронічної серцевої недостатності (ХСН) IIa стадії та вище — у 6 проти 3% ($p=0,77$), наявність спадковості щодо ІХС — у 23 проти 16% хворих ($p=0,62$), сумарне ураження коронарних артерій серця (за Ю.С. Петросян, Д.Г. Іоселіані) — 80 (49–131) проти 96 (50–135) балів ($p=0,56$), сумарне ураження коронарних артерій серця на рік життя 1,33 (0,83–2,33) проти 1,90 (0,90–2,51) балів ($p=0,27$), кількісне ураження коронарного русла за G.G. Gensini — 54 (20–89) проти 35 (25–79) балів ($p=0,30$), кількісне ураження коронарного русла на рік життя 0,96 (0,32–1,68) проти 0,75 (0,44–1,32) балів ($p=0,42$), наявність багатосудинного коронарного ураження — у 70 проти 75% хворих ($p=0,18$). Пацієнти 2-ї та 1-ї груп не відрізнялися між собою щодо наявності супутньої патології — 20 проти 22% ($p=0,93$), застосуванням бета-адреноблокаторів — 62 проти 74% ($p=0,21$), антагоністів кальцію — 15 проти 7% ($p=0,48$), застосуванням інгібіторів ангіотензинперетворювально-го ферменту — 43 проти 33% ($p=0,36$), статинів — 19 проти 31 ($p=0,25$), антиромбоцитарних препаратів — 49 проти 65% ($p=0,21$). Таким чином, наявність хламідійної інфекції у пацієнтів із хронічною ІХС порівняно з її відсутністю не пов'язана з більшою вираженістю коронарного атеросклерозу, клінічних проявів ІХС та її ускладненнями (інфаркт міокарда та хронічна серцева недостатність).

Зіставлення показників Т-клітинного імунітету у пацієнтів із хронічною ІХС із відсутністю та наявністю хламідійної інфекції представлено в табл. 1.

Так, у 2-ї та 1-ї групах рівень загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3) відповідно становив 68 (62–73) проти 67 (63–73)% ($p=0,84$), Т-хелперів (CD4) — 39 (35–45) проти 41 (35–46)% ($p=0,75$), Т-супресорів (CD8) — 27 (24–29) проти 26 (22–32)% ($p=0,39$), нормальних кілерів (CD16) — 11,8 (9,4–14,8) проти 11,4 (8,2–14,6)% ($p=0,18$). Імунорегуляторний індекс Тх/Тс становив відповідно 1,5 (1,2–1,9) проти 1,4 (1,1–2,1) ум. од. ($p=0,35$), активність бластної трансформації лімфоцитів із неспецифічним антигеном ФГА — 49 (41–53) проти 43 (40–50)% ($p=0,054$) ($R=0,27$; $p=0,005$), а в реакції зі специфічним антигеном судинної стінки — 5,0 (3,5–7,5) проти 6,0 (3,0–8,5)% ($p=0,52$). Рівень факторів стимуляції Т-клітинного імунітету в 2-ї та 1-ї групі був відповідно таким: ІФН- γ в мононуклеарних клітинах — 7,6 (0,9–12,0) проти 10,0 (3,0–23,0) пг/мл ($p=0,12$); ІЛ-2 у мононуклеарних клітинах — 14,6 (9,6–21,3) проти 14,3 (9,6–20,1) пг/мл ($p=0,75$), ІЛ-2 у сироватці крові — 12,0 (6,0–13,5) проти 14,9 (2,9–21,4) пг/мл ($p=0,71$). Рівень розчинних костимулюючих молекул sCD40L становив відповідно 3,9 (2,5–8,8)

Таблиця 1

Клітинна ланка специфічного імунітету у пацієнтів із хронічною ІХС із відсутністю (1-ша група) та наявністю хламідійної інфекції (2-га група) — частка відхилення від контролю

Група	Т-Лц	РБТЛ неспециф. антиген	ІФН- γ у МН	ІЛ-2 у сиров. крові	ІЛ-2 у МН	sCD40L	CD40L
1-ша	+5	-4	+285v	+3625v	+550v	+145v	+7
2-га	+6	+9	+192	+2900v	+564v	+255v	+1

У таблицях: Т-Лц — Т-лімфоцити; МН — мононуклеарні клітини; Нф — нейтрофіли; Мц — моноцити. У табл. 1–6: *різниця, достовірна між групами ($p < 0,05$); v — різниця, достовірна з контролем ($p < 0,05$).

проти 2,7 (1,6–5,0) нг/мл ($p=0,07$) ($R=0,11$; $p=0,39$), рівень CD40L на Т-Лц — 7,6 (5,6–11,7) проти 7,8 (6,0–9,8)% ($p=0,72$). Кількість лімфоцитів із негативною активацією не відрізнялася за групами — 10,5 (9,6–16,4) проти 11,2 (8,1–18,6)% ($p=0,85$). Таким чином, наявність хламідійної інфекції у пацієнтів із хронічною ІХС супроводжується активацією бластної трансформації Т-лімфоцитів.

Результати дослідження гуморальної ланки імунної відповіді у групі пацієнтів з ІХС із наявністю хламідійної інфекції порівняно з її відсутністю свідчать, що рівень у крові ХІК становив відповідно 20 (15–25) проти 19 (16–24) мг/мл ($p=0,56$), високий рівень загальних ЦІК — у 39 проти 23% пацієнтів ($p=0,30$), загальний рівень IgG — 10,8 (9,2–11,6) проти 10,6 (9,3–11,8) г/л ($p=0,59$), IgA — 1,7 (1,2–5,4) проти 2,6 (1,5–5,2) г/л ($p=0,75$), IgM — 1,5 (1,2–1,7) проти 1,0 (0,7–1,1) г/л ($p=0,004$) ($R=0,32$; $p=0,18$), IgE — 36 (26–97) проти 80 (37–142) МЕ/мл ($p=0,08$), рівень специфічних Ат до міокарда ураженого — 10 (10–15) проти 10 (10–20) ум. од. ($p=0,80$), до аорти пошкодженої — 10 (10–15) проти 10 (0–10) ум. од. ($p=0,85$), Ат до окиснених ЛПНЩ — 178 (130–447) проти 233 (141–436) мУ/мл ($p=0,45$). У 2-й та 1-й групах кількість у крові В-клітин зіставила відповідно 8,5 (7,2–11,8) проти 9,9 (7,3–12,1)% ($p=0,17$), кількість активованих В-клітин за показником CD40 була 7,6 (5,6–11,7) проти 7,8 (6,0–9,8)% ($p=0,72$), рівень адгезивних молекул до В-клітин (CD11a) — 49 (40–69) проти 44 (37–64)% ($p=0,19$). Рівень у сироватці крові факторів, що стимулюють гуморальну імунну відповідь, у групі ІХС зі стабільною стенокардією з наявністю хламідійної інфекції порівняно з її відсутністю був для ІЛ-4 — 5,5 (4,5–16,0) проти 16,0 (6,5–33,0) пг/мл ($p=0,66$), для ІЛ-10 у мононуклеарних клітинах — 499 (48–780) проти 171 (20–880) пг/мл ($p=0,18$). Частка відхилення показників гуморальної ланки специфічної імунної відповіді двох груп від контролю показано в табл. 2.

Таким чином, наявність хламідійної інфекції порівняно з її відсутністю у пацієнтів із хронічною ІХС не спричиняє більшої активації гуморальної ланки специфічного імунітету.

При вивченні показників системи фагоцитів виявили різницю між пацієнтами з ІХС із наявністю хламідійної інфекції та пацієнтами з її відсутністю (табл. 3).

Між пацієнтами з ІХС із наявністю хламідійної інфекції порівняно з пацієнтами із її відсутністю кисеньзалежний метаболізм нейтрофілів за спонтанним НСТ-тестом був відповідно 62 (49–70) проти 52 (41–64)% ($p=0,004$) ($R=0,18$; $p=0,034$), кисеньзалежний метаболізм нейтрофілів за індукованим НСТ-тестом — 65 (53–78) проти 59 (49–68)% ($p=0,05$) ($R=0,14$; $p=0,093$), функціональний резерв нейтрофілів — 9 (2–18) проти 14 (4–29)% ($p=0,07$), метаболізм моноцитів за спонтанним НСТ-тестом — 13 (8–19) проти 14 (10–19)% ($p=0,73$), метаболізм моноцитів за індукованим НСТ-тестом — 15 (10–24) проти 18 (12–24)% ($p=0,92$), функціональний резерв моноцитів — 29 (11–50) проти 21 (6–40)% ($p=0,18$), частка фагоцитозу для моноцитів — 34 (31–37) проти 35 (28–40)% ($p=0,73$), частка фагоцитозу для нейтрофілів — 48 (43–57) проти 48 (41–55)% ($p=0,23$), кількість нейтрофілів з негативною активацією — 56 (48–62) проти 43 (30–53)% ($p=0,028$). Таким чином, наявність хламідійної інфекції у пацієнтів із ІХС супроводжується активацією нейтрофілів крові без суттєвої активації моноцитів.

Визначення показників імунного запалення свідчить про деяку відмінність їхніх рівнів у крові у пацієнтів із ІХС з наявністю та відсутністю хламідійної інфекції (табл. 4).

Так, між пацієнтами з ІХС із наявністю хламідійної інфекції порівняно з пацієнтами з її відсутністю рівень СРБ відповідно становив 6,5 (3,3–12,4) проти 4,7 (2,1–7,9) мг/л ($p=0,024$) ($R=0,26$; $p=0,029$), ФНП- α в мононуклеарних клітинах — 108 (53–520)

Таблиця 2

Гуморальна ланка специфічного імунітету у пацієнтів із хронічною ІХС з відсутністю (1-ша група) та наявністю хламідійної інфекції (2-га група) — частка відхилення від контролю

Група	ХІК	IgG	IgA	Ат до пошкод. міокарда	Ат до склероз. аорти	Ат до оЛПНЩ	IgE	ІЛ-10 у МН
1-ша	+36	+6	+23	+900v	+900v	+63v	+82	+47
2-га	+43	+8	-19	+900v	+900v	+24	-8	+330

Таблиця 3

Функціональна активність фагоцитів у пацієнтів із хронічною ІХС з відсутністю (1-ша група) та наявністю хламідійної інфекції (2-га група) — частка відхилення від контролю

Група	сНСТ Нф	стНСТ Нф	ФР Нф	CD95 Нф	сНСТ Мц	стНСТ Мц	ФР Мц
1-ша	+63v	+51v	-52v	+96v	+17	-5	-56
2-га	+94v*	+67v*	-69v*	+155v*	+8	21	-40

Таблиця 4

Цитокиновий профіль у пацієнтів із хронічною ІХС з відсутністю (1-ша група) та наявністю хламідійної інфекції (2-га група) — частка відхилення від контролю

Група	СРБ	ФНП- α у МН	ІЛ-6 у МН	ІЛ-8 у МН	МСР-1
1-ша	+327v	+257v	+245v	+157v	+464v
2-га	+491v*	+104v	+242v	+25	+550v

Тут і далі: МСР-1 — рівень хемоатрактантного білка для моноцитів.

Стан ПОЛ та антиоксидантного захисту у пацієнтів із хронічною ІХС з відсутністю (1-ша група) та наявністю хламідійної інфекції (2-га група) — частка відхилення від контролю

Група	СПМЛП	ВРОБ	ПОАпоБ	МДА	ДК	Каталаза	СОД
1-ша	+129v	-7	+42v	+22	+60v	-39v	+31
2-га	+195v	+16	+38	+22	+66v	-43v	+2

Таблиця 6

Функція ендотелію у пацієнтів із хронічною ІХС з відсутністю (1-ша група) та наявністю хламідійної інфекції (2-га група) — частка відхилення від контролю

Група	Ендотелін-1	NO ₂	Цитрулін	Фактор Віллебранда	ЕЗВД	sICAM	sVCAM
1-ша	+439v	+260v	+19v	+62v	-17	-17	+51
2-га	+2938v	+260v	+40v	+22v	-27v	+1	-8

проти 189 (80–490) пг/мл ($p=0,18$), ІЛ-6 в мононуклеарних клітинах — 2586 (1664–3311) проти 2623 (1400–3840) пг/мл ($p=0,66$), ІЛ-6 у сироватці крові — 5,0 (4,2–18,6) проти 7,7 (4,9–17,7) пг/мл ($p=0,65$), ІЛ-8 у мононуклеарних клітинах — 1250 (824–1900) проти 2570 (1303–3460) пг/мл ($p=0,019$), ІЛ-8 у сироватці крові — 12 (91–14) проти 13 (9–14) пг/мл ($p=0,43$), рівень MCP-1 — 481 (244–500) проти 417 (282–507) пг/мл ($p=0,34$), лейкоцити крові — 5,5 (4,4–6,9) проти 6,4 (5,5–7,3) $\cdot 10^9$ /л ($p=0,08$), швидкість осідання еритроцитів — 11 (8–18) проти 8 (5–13) мм/г ($p=0,051$). Таким чином, наявність хламідійної інфекції у пацієнтів із хронічною ІХС порівняно з її відсутністю супроводжується достовірно вищими рівнями С-реактивного білка.

Виявлено деякі відмінності між групами в рівні перекисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів та білків (табл. 5): у групі з наявністю хламідійної інфекції порівняно з пацієнтами з її відсутністю ступінь перекисної модифікації ліпопротеїнів становив 6,2 (2,5–9,4) проти 4,8 (2,7–6,6) ум. од. ($p=0,25$), вільнорадикальне окиснення білків — 5,0 (3,0–7,3) проти 4,0 (1,1–4,7) ум. од. ($p=0,07$), ПОЛ апоВ-білків — 0,83 (0,50–1,12) проти 0,85 (0,64–1,15) ум. од. ($p=0,63$).

Значення показників ПОЛ та антиоксидантного захисту у пацієнтів із наявністю хламідійної інфекції порівняно з пацієнтами з її відсутністю були такими: МДА — 9,4 (6,2–12,5) проти 9,4 (7,4–11,7) мкмоль/мл ($p=0,86$), дієнові кон'югати — 2,5 (1,5–3,8) проти 2,4 (1,8–3,6) ум. од. ($p=0,72$), каталаза — 7,0 (6,8–8,8) проти 7,5 (5,5–9,6) мкат/мл ($p=0,43$), СОД — 1945 (1310–2500) проти 2500 (1875–4167) U/l ($p=0,005$) ($R=-0,31$; $p=0,002$), кількість аутоантител до окиснених ЛПНЩ — 226 (130–447) проти 366 (175–670) mU/ml ($p=0,07$) ($R=-0,19$; $p=0,051$), кількість аутоантител до окиснених ЛПНЩ у складі ЦІК — 77(66–92) проти 21(5–123) mU/ml ($p=0,11$). Таким чином, у пацієнтів із хронічною ІХС наявність хламідійної інфекції порівняно з її відсутністю не супроводжується вищою активністю ПОЛ та апоВ-білків.

Проведено зіставлення даних для оцінки зв'язку функціонального стану ендотелію з наявністю хламідійної інфекції. Функціональний стан ендотелію

у пацієнтів із ІХС з наявністю та відсутністю хламідійної інфекції представлено в табл. 6.

Порівняльний аналіз показників функціонального стану ендотелію між пацієнтами з ІХС із наявністю хламідійної інфекції порівняно із пацієнтами з її відсутністю виявив такі значення: стабільний метаболіт оксиду азоту крові NO₂ — 1,00 (0,75–1,42) проти 1,00 (0,71–1,69) мг/мл ($p=0,52$), цитрулін — 81 (64–111) проти 69 (61–95) мкмоль/л ($p=0,17$), фактор Віллебранда — 79 (58–120) проти 105 (64–120)% ($p=0,17$), ендотеліозалежна вазодилатація при манжетковій пробі — 7,3 (3,9–8,8) проти 8,3 (5,9–12,7)% ($p=0,29$), sICAM — 540 (475–750) проти 448 (365–600) нг/мл ($p=0,049$) ($R=0,28$; $p=0,002$), sVCAM — 481 (369–815) проти 795 (125–913) нг/мл ($p=0,53$). Таким чином, наявність хламідійної інфекції порівняно з її відсутністю не погіршує функціонального стану ендотелію у пацієнтів зі стабільною ІХС.

ВИСНОВКИ

1. Наявність хламідійної інфекції порівняно з її відсутністю у пацієнтів зі стабільною ІХС супроводжується підвищеними рівнями С-реактивного білка крові, високою активністю бластної трансформації Т-лімфоцитів та нейтрофілів крові без функціональних змін моноцитів.

2. Наявність хламідійної інфекції не пов'язана із дисфункцією ендотелію, активністю ПОЛ та окисненням апоВ-білків, вираженістю коронарного атеросклерозу, клінічними проявами ІХС та розвитком ускладнень (інфаркт міокарда та серцева недостатність).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Бибешко В.Г., Чумак А.А., Базыка Д.А., Беяєва Н.В. (1993) Моноклональные антитела в радиационной иммунологии: Метод. реком., Киев, 19 с.
- Кондрашова Н.И. (1974) Реакция потребления компонента в новой постановке для выявления противотканевых антител. Лаб. дело, 9: 552–554.
- Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: Пособ. для врачей-лаборантов (2001) Москва, 53 с.
- Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека (рекомендации рабочей группы СПб РО РААКИ) (1999) Мед. иммунология, 5(1): 21–43.

5. Стефани Д.Ф., Вельтищев Ю.Е. (1996) Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста. Медицина, Москва, 372 с.

6. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения: Метод. реком. (1988) Киевский НИИ фтизиатрии и пульмонологии. Киев, 18 с.

7. Уразгильдеева С.А., Шаталина Л.В., Денисенко А.Д. и др. (1997) Взаимосвязь между уровнем холестеринсодержащих иммунных комплексов и чувствительностью липопротеидов к перекисному окислению у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология, 10: 17–20.

8. Andrie R.P., Bauriedel G., Tuleta A. (2010) Impact of intimal pathogen burden in acute coronary syndromes—correlation with inflammation, thrombosis, and autoimmunity. Cardiovasc. Pathology, 19(6): e205–e210.

9. Borel N., Summersgill J.T., Mukhopadhyay S. et al. (2008) Evidence for persistent Chlamydia pneumoniae infection of human coronary atheromas. Atherosclerosis, 199(1): 154–161.

10. Digeon M., Caser M., Riza J. (1977) Detection of immune complexes in human sera by simplified assays with polyethylene glycol. Immunol. Methods, 226: 497–509.

11. Dowdy D.W., Geng E.H., Christopoulos K.A. et al. (2011) Mortality among antiretroviral-eligible patients in an urban public clinic. J. Acquir. Immun. Defic Syndr., 57: 297–300.

12. Fernandes C.P., Oliveira F.A.F., de Barros S.P.G. (2014) Molecular analysis of oral bacteria in dental biofilm and atherosclerotic plaques of patients with vascular disease. Intern. J. Cardiol., 174(3): 710–712.

13. Keurulainen L., Salin O., Siiskonen A. et al. (2010) Design and synthesis of 2-arylbenzimidazoles and evaluation of their inhibitory effect against Chlamydia pneumoniae, J. Med. Chem., 53: 7664–7674.

14. Laek B., Szklo M., McClelland R.L. et al. (2013) The prospective association of Chlamydia pneumoniae and four other pathogens with development of coronary artery calcium: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Atherosclerosis, 230(2): 268–274.

15. Lia Y., Ahluwalia S.K., Borovkov A. et al. (2010) Novel Chlamydia pneumoniae vaccine candidates confirmed by Th1-enhanced genetic immunization. Vaccine, 28: 1598–1605.

16. Muhl H., Kunz D., Pfeilschifter J. (1994) Expression nitric oxide synthase in rat glomerular mesangial cells mediated by cyclic AMP. Br. J. Pharmacol., 112: 1–8.

17. Muhlestein J.B. (2011) Chronic Infection and Coronary Atherosclerosis Will the Hypothesis Ever Really Pan Out? J. Am. Coll. Cardiol., 58(19): 2007–2009.

18. Pedicino D., Giglio A.F., Galiffa V.A. et al. (2013) Infections, immunity and atherosclerosis: Pathogenic mechanisms and unsolved questions. Int. J. Cardiol., 166(3): 572–583.

19. Sakurai-Komada N., Iso H., Koike K.A. et al. (2014) Association between Chlamydia pneumoniae infection and risk of coronary heart disease for Japanese: The JPHC study. Atherosclerosis, 233(2): 338–342.

20. Snell F.D., Snell C.T. (1984) Colorimetric methods of analysis. Van Nostrand, New York, p. 560.

21. Wang C.M., Kaltenboeck B. (2010) Exacerbation of chronic inflammatory diseases by infectious agents: fact or fiction? World J. Diabetes, 1: 27–35.

ХЛАМИДИЙНА ІНФЕКЦІЯ, ВІРАЖЕНІСТЬ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА І ІМУННИЙ СТАТУС У ПАЦІЄНТІВ СО СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДИЕЙ

А.Н. Ломаковський, Т.І. Гавриленко,
Е.А. Подгайна, М.І. Лутай

ГУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. Н.Д. Стражеско» НАМН України», Київ

Резюме. Введение. Показано епидемиологическую связь между серопозитивностью к различным инфекционным агентам и заболеваемостью ишемической болезнью сердца (ИБС). Доказано наличие патогенных организмов в прогрессирующих атеросклеротических бляшках. Выявлена положительная связь Chlamydia pneumoniae с риском развития ИБС. **Цель исследования** — оценить связь хламидийной инфекции с выраженностью коронарного атеросклероза, течением ИБС, с состоянием клеточного и гуморального приобретенного и врожденного иммунитета для понимания механизмов возможного влияния хламидийной инфекции на развитие атеросклероза. **Объект и методы исследования.** Обследовано 139 лиц со стабильной ИБС с наличием и отсутствием хламидийной инфекции. Материалом иммунологического исследования была периферическая венозная кровь. Для определения показателей клеточного и гуморального врожденного и адаптивного иммунитета в сыроворотке крови и супернатантах мононуклеарных клеток использовали иммуноферментный анализ. **Результаты исследования.** Между пациентами с ИБС с наличием хламидийной инфекции по сравнению с пациентами с ее отсутствием уровень С-реактивного белка (СРБ) в крови соответственно составлял 6,5 (3,3–12,4) против 4,7 (2,1–7,9) мг/л ($p=0,024$) ($R=0,26$; $p=0,029$), активность бластной трансформации лимфоцитов с неспецифическим антигеном фитогемагглютинином — 49 (41–53) против 43 (40–50)% ($p=0,054$) ($R=0,27$; $p=0,005$), кислородзависимый метаболизм нейтрофилов по спонтанному НСТ-тесту был соответственно 62 (49–70) против 52 (41–64)% ($p=0,004$) ($R=0,18$; $p=0,034$), количество нейтрофилов с негативной активацией — 56 (48–62) против 43 (30–53)% ($p=0,028$). Клиническая характеристика пациентов с хронической ИБС с наличием хламидийной инфекции по сравнению с пациентами с ее отсутствием не отличалась количественным поражением коронарного русла по G.G. Gensini — 54 (20–89) против 35 (25–79) баллов ($p=0,30$), наличием многососудистого коронарного поражения — у 70 против 75% больных ($p=0,18$), наличием постинфарктного кардиосклероза — у 45 против 51% больных ($p=0,56$), наличием ХСН IIIA стадии и выше — у 6 против 3% ($p=0,77$). **Выводы.** Наличие хламидийной инфекции по сравнению с ее отсутствием у пациентов со стабильной ИБС сопровождается повышенными уровнями СРБ в крови, высокой активностью бластной трансформации Т-лимфоцитов и нейтрофилов крови без функциональных изменений моноцитов. Наличие хламидийной инфекции не связано с дисфункцией эндотелия, активностью перекисного окисления липидов и апоВ-белков, выраженностью коронарного атеросклероза, клиническими проявлениями ИБС и развитием осложнений (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность).

Ключевые слова: стабільная ИБС, врожденный и адаптивный иммунитет, хламидийная инфекция.

CHLAMYDIA INFECTION, SEVERITY OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS AND IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA

A.N. Lomakovsky, T.I. Gavrilenko,
O.A. Pidgaina, M.I. Lutay

SI «NSC «Institute of Cardiology M.D. Strazhesko»
NAMS of Ukraine», Kyiv

Abstract. Introduction. An epidemiological relationship between seropositivity to various infectious agents and the incidence of ischemic heart disease is shown. The presence of pathogenic organisms in progressive atherosclerotic plaques has been proven. A positive association was found between *Chlamydia pneumoniae* and the risk of coronary heart disease.

The aim of the study was to assess the relationship of *Chlamydia* infection with the severity of coronary atherosclerosis, the course of ischemic heart disease, with the state of cellular and humoral acquired and innate immunity in order to understand the mechanisms of the possible effect of *Chlamydia* infection on the development of atherosclerosis. **Object and research methods.** 139 patients with stable coronary artery disease with and without *Chlamydia* infection were examined. The material for the immunological study was peripheral venous blood. To determine the parameters of cellular and humoral innate and adaptive immunity in blood serum and supernatants of mononuclear cells, enzyme immunoassay was used.

Research results. Between patients with coronary heart disease with *chlamydial* infection compared with patients without it, the level of CRP was 6.5 (3.3–12.4) versus 4.7 (2.1–7.9) mg/l ($p=0.024$) ($R=0.26$; $p=0.029$), the activity of ballast transformation of lymphocytes with non-specific antigen PHA — 49 (41–53)

against 43 (40–50)% ($p=0.054$) ($R=0.27$; $p=0.005$), oxygen-dependent metabolism of neutrophils by spontaneous HCT test was respectively 62 (49–70) against 52 (41–64)% ($p=0.004$) ($R=0.18$; $p=0.034$), the number of neutrophils with negative activation — 56 (48–62) vs. 43 (30–53)% ($p=0.028$). The clinical characteristics of patients with chronic coronary heart disease with the presence of *chlamydial* infection compared with patients without it did not differ in quantitative coronary artery disease according to G.G. Gensini — 54 (20–89) against 35 (25–79) points ($p=0.30$), the presence of multivascular coronary lesions — in 70 against 75% of patients ($p=0.18$), the presence of postinfarction cardiosclerosis — in 45 against 51% of patients ($p=0.56$), the presence of CHF stage IIa and above — in 6 vs. 3% ($p=0.77$).

Conclusions. The presence of *Chlamydia* infection, compared with its absence in patients with stable coronary artery disease, is accompanied by increased levels of C-reactive blood protein, high activity of blast transformation of T-lymphocytes and blood neutrophils without functional changes in monocytes. The presence of *Chlamydia* infection is not associated with endothelial dysfunction, activity of lipid peroxidation and apoB proteins, expressiveness of coronary atherosclerosis, clinical manifestations of coronary artery disease and the development of complications (myocardial infarction, heart failure).

Key words: stable coronary artery disease, innate and adaptive immunity, *Chlamydia* infection.

Адреса для листування:

Ломаковський Олександр Миколайович
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділення атеросклерозу та ІХС
03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5
E-mail: lomakovsky@ukr.net

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Остеопоротичні переломи (ОПП): проблема недодіагностики?

Підготувала Анна Хиць

В Європі щорічно трапляється понад 3,5 млн випадків ОПП, з яких 502 тис. становлять переломи хребців. ОПП частіше виникають у чоловіків. Проведено дослідження з метою оцінки вихідних характеристик чоловіків у базах даних Medicare з ОПП в анамнезі. Інформацію брали з баз даних Medicare з 1 січня 2010 р. по 30 вересня 2014 р. Критерії включення в аналіз — чоловіча стать, вік ≥ 65 років. Критерії виключення — пацієнти з хворобою Паджета та онкологічними захворюваннями. До дослідження включено 9 876 пацієнтів, з яких 61% віком ≥ 75 років, 62,8% повідомляли про наявність болювого синдрому, а 48,5% застосовували опіоїдні препарати. <6% пройшли денситометрію. За частотою переважали переломи хребців ($n=3\ 060$ (31%)), далі — переломи стегнової кістки ($n=2\ 759$ (27,9%))

і шиколотки ($n=965$ (9,8%)). Із загальної кількості учасників дослідження 9 163 (92,8%) пацієнтів з ОПП не мали підтвердженого діагнозу «остеопороз» (ОП), 279 (2,8%) мали підтверджений діагноз без призначення відповідного лікування, 227 (2,3%) отримували лікування без підтвердженого діагнозу і лише 207 (2,1%) пацієнтів мали підтверджений діагноз «ОП» і отримували відповідну терапію. Результати свідчать про високий рівень недодіагностики та недостатнього лікування ОП серед чоловіків віком ≥ 65 років.

Kunzmann K. (2020) Characterization of Older Male Patients with a Fragility Fracture. HCPlive, Nov. 4.

Ong T., Kantachuesiri P., Sahota O. et al. (2017) Characteristics and outcomes of hospitalised patients with vertebral fragility fractures: a systematic review. Age and Ageing, May 10 (<https://doi.org/10.1093/ageing/afx079>).

Williams S.A., Daigle S.G., Weiss R. et al. (2020) Characterization of Older Male Patients with a Fragility Fracture. Arthritis Rheum., 72 (Suppl. 10).