

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК: 616.13–004.6:[578.825.11+579.88]

**ЛИНКЕВИЧ Елена Евгеньевна**

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ  
И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ  
(HSV, CMV), ХЛАМИДИЙНОЙ (C. PNEUMONIAE)  
И МИКОПЛАЗМЕННОЙ (M. PNEUMONIAE) ИНФЕКЦИЙ  
В АТЕРОГЕНЕЗЕ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.00.06 — кардиология

Минск 2007

Работа выполнена в УО «Гомельский государственный медицинский университет».

**Научные руководители:** **Мрочек Александр Геннадьевич**, член-корр. Национальной академии наук Республики Беларусь, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии с курсом ревматологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Жаворонок Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней УО «Гомельский государственный медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** **Доценко Эдуард Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

**Атрощенко Евгений Станиславович**, доктор медицинских наук, академик Нью-Йоркской академии наук, зав. лабораторией ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности РНПЦ «Кардиология»

**Оппонирующая организация:** УО «Витебский государственный медицинский университет»

Защита состоится 28 июня 2007 года в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.09 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, тел. 272–55–98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2007 г.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций, профессор



Е. Л. Трисветова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### *Связь работы с крупными научными программами и темами*

Работа выполнена в рамках НИР учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (УО «ГГМУ») по теме «Изучение патогенеза хронических соматических заболеваний, связанных с инфекционной этиологией, разработка методов диагностики и лечения», № гос. рег. 20031602 от 01.07.2003 г. Запланирована на заседании Совета УО «ГГМУ» 19.12.2000 г., протокол № 11.

**Цель исследования:** оценить частоту и степень выраженности атеросклероза крупных сосудов в популяции населения молодого возраста, а также уточнить закономерности циркуляции специфических маркеров герпесвирусной — Herpes simplex virus 1 и 2 типов (HSV) и Cytomegalovirus (CMV), хламидийной — Chlamydia pneumoniae (CP), микоплазменной — Mycoplasma pneumoniae (MP) инфекций и установить взаимосвязи изучаемых параметров.

### **Задачи исследования:**

1. Определить в современных условиях частоту и степень выраженности атеросклеротического процесса в брюшном сегменте аорты у лиц возрастного интервала 20–49 лет.

2. Выявить закономерности распределения геномного и антигенного материала HSV, CMV, CP, MP в эндотелии брюшного сегмента аорты, оценить их взаимосвязь с морфологической характеристикой сосудистой стенки и наличием клинической манифестации атеросклероза.

3. Проанализировать динамику циркуляции специфических сывороточных маркеров активной репликации HSV, CMV, CP, MP в популяции практически здорового населения.

4. Разработать критерии диагностики часто рецидивирующей персистентной инфекции.

5. Установить взаимосвязи между сезонными показателями активности HSV-, CMV-, CP- и MP-инфекций и рецидивами ишемической болезни сердца (ИБС).

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Для населения Гомельского региона возрастного интервала от 20 до 49 лет установлены высокие показатели атеросклеротического поражения крупных сосудов (брюшного сегмента аорты) в современных условиях, независимо от половой принадлежности и наличия признаков клинической манифестации атеросклероза.

2. Сосуды с морфологическими признаками атеросклеротического поражения характеризуются высоким уровнем инфицированности HSV (59,5 %), CMV (52,4 %), CP (45,2 %) и MP (67,9 %). Показатель площади

атеросклероза тесно связан с числом присутствующих в эндотелии патогенов-ассоциантов. Этиопатогенетическое значение в атерогенезе имеет факт присутствия возбудителя в сосудистой стенке в метаболически активном состоянии.

3. Практически здоровые представители населения (доноры) имеют высокий уровень инфицированности и показатель частоты активной репликации HSV-, CMV-, CP- и MP-инфекций.

4. Для установления стадии инфекционного процесса и прогнозирования частоты активаций возбудителя решающее значение имеет определение в динамике (не менее трех раз) титров специфических противои-нфекционных иммуноглобулинов классов G, M, A и расчет показателя стандартного отклонения для среднегодового титра специфических IgG.

5. Сезонность рецидивов ишемической болезни сердца имеет выраженную положительную корреляционную взаимосвязь с показателями иммунологической активности к HSV, CMV и MP.

#### ***Личный вклад соискателя***

Цель и задачи исследования определены совместно с научными руководителями. Автором самостоятельно определен выбор методов и объем диссертационной работы, сформированы исследуемые группы, освоены методики морфометрической оценки атеросклероза и специальные методы лабораторных исследований (метод реакции иммунофлуоресценции — РИФЛ, полимеразная цепная реакция — ПЦР, иммуноферментный анализ — ИФА), проведены планирование, сбор первичного материала, формирование компьютерной базы данных, статистическая обработка материала, анализ и интерпретация полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены научные материалы и инструкция на метод для опубликования в печати, оформлена диссертация. Общее участие соискателя в выполнении диссертации — 85 % от общего объема работы. Участие соавторов отражено в главе «Материалы и методы» и представлено в опубликованных работах.

#### ***Апробация результатов диссертации***

Основные положения диссертации доложены на научно-практической конференции медицинского факультета «Jagiellonian university» (г. Краков, Польша, 2001), научно-практических конференциях молодых ученых УО «ГГМУ» (г. Гомель, 2002, 2004, 2007), научно-практической конференции, посвященной 80-летию санитарно-эпидемиологической службы Гомельской области (г. Гомель, 2002), Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины», посвященной 60-летию победы в Великой Отечественной войне (г. Гомель, 2005).

### ***Опубликованность результатов диссертации***

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ. Из них в рецензируемых республиканских журналах — 3 с общим количеством 11 страниц объемом 1,01 авторских листов (40427 печатных знаков), в рецензируемых сборниках — 4, в тезисах докладов научных съездов, конференций и симпозиумов — 4. Единолично автором опубликовано 3 работы, в 7 публикациях соискатель является первым автором. Утверждена (8.04.2003 г.) и опубликована единолично автором инструкция по применению «Способ приготовления мазков эндотелиальных клеток сосудов для флуоресцентной микроскопии» (№ гос. рег.: 162–1202). Получено удостоверение УО «ГГМУ» № 664 от 10.11.2002 г. на рационализаторское предложение, утверждено 3 акта о внедрении.

### ***Структура и объем диссертации***

Диссертационная работа изложена на 134 страницах машинописного текста, выполнена в традиционном стиле и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, библиографического указателя литературы. Приводится 35 таблиц, 17 рисунков, 2 приложения, изложенных на 34 страницах. Библиография включает 321 источник, в том числе русскоязычных — 165, иностранных — 156.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы**

***Общая характеристика обследованных групп.*** В соответствии с поставленной целью за период май-ноябрь 2001 г. был отобран материал для морфометрического изучения атеросклероза — образцы брюшного сегмента аорты 89 чел. (69 мужчин и 20 женщин), умерших в возрасте от 20 до 49 лет (средний возраст  $35,2 \pm 9,8$  года). При содействии Управления по Гомельской области «Государственной службы медицинских судебных экспертиз» (Управление по Гомельской области «ГСМСЭ») материал забирали в течение 24 часов после констатации смерти. Образцы аорты хранили в холодильной камере «Revko» (США) при температурном режиме от  $-80$  °С до  $-70$  °С. Критерии исключения из исследования: злокачественные новообразования, сахарный диабет, артериальная гипертензия, хроническая почечная и печеночная недостаточность, аутоиммунные заболевания. В процессе работы использовался метод ретроспективного анализа протоколов аутопсий (форма № 013/у) и медицинских карт амбулаторного больного (форма № 025/у). Секционный материал был разделен на две группы. Группа 1 включала образцы аорты, полученные у 25 чел., умерших от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза (в том

числе 72,0 % — от ИБС, 4,0 % — от разрыва атеросклеротической аневризмы аорты, 24,0 % — от острого нарушения мозгового кровообращения). У 18 (72 %) из 25 чел. в анамнезе была стабильная стенокардия напряжения, длительностью от 1 года до 15 лет. Группу 2 составил секционный материал, полученный от 64 практически здоровых при жизни людей, погибших от случайных причин, не связанных с заболеваниями атеросклеротического генеза. Масса сердца в данной группе не превышала 400 г у мужчин и 350 г у женщин.

Материал (соскоб эндотелия) для специальных лабораторных исследований был получен по разработанной в процессе исследования методике [12]. Фиксированные препараты эндотелия хранились в защищенном от света месте при температуре от +4 °С до +8 °С и, в течение 48 часов, подвергали РИФЛ. Пробы эндотелия в 100 мкл стерильного физиологического раствора хранились при температуре от –80 °С до –70 °С до постановки ПЦР.

Для изучения инфицированности практически здорового населения Гомельского региона HSV-, CMV-, CP- и MP-инфекциями на базе ГУ «Гомельская станция переливания крови» (ГУ «ГСПК») проведено одномоментное исследование образцов сывороток крови 551 чел. (средний возраст  $37,1 \pm 9,3$  лет). Для динамического мониторинга циркуляции маркеров активной репликации HSV, CMV, CP и MP в наблюдение были отобраны 106 доноров плазмы крови (52 мужчины и 54 женщины) в возрасте от 20 до 49 лет (в среднем  $35,4 \pm 8,2$  года). Исследования проведены на группе доноров, не имеющих противопоказаний к донорству и регулярно в течение года сдававших кровь методом плазмафереза.

Для изучения сезонности рецидивов ИБС проведен анализ поступления больных с диагнозом ОИМ (по МКБ.10: острый инфаркт миокарда — I21, повторный инфаркт миокарда — I22) и ИС (по МКБ.10: нестабильная стенокардия — I20.0) в стационары г. Гомеля за 2004 год. Использован метод ретроспективного анализа статистических карт выбывшего из стационара (форма № 066/у). Из общего количества учтенных случаев (4521) пациенты до 49 лет составили 11,4 % (516 чел., в том числе с диагнозом ОИМ — 125 чел., с ИС — 391 чел.).

Для решения поставленных задач использованы следующие **методы**:

1. Количественная оценка атеросклеротического поражения осуществлялась визуально-планиметрическим методом в соответствии с программой ВОЗ для эпидемиологических исследований атеросклероза [В. С. Жданов, 2002]. Стадию и степень атеросклероза устанавливали под микроскопической бинокулярной системой МБС–10 в соответствии с классификацией Автандилова Г.Г. (1970).

2. Антигенные маркеры HSV, CP, MP в образцах эндотелия определяли методом РИФЛ с использованием диагностических наборов НИИ гриппа РАМН, CMV — наборов ЦМВСлайд («LAB-Diagnostika», Россия).

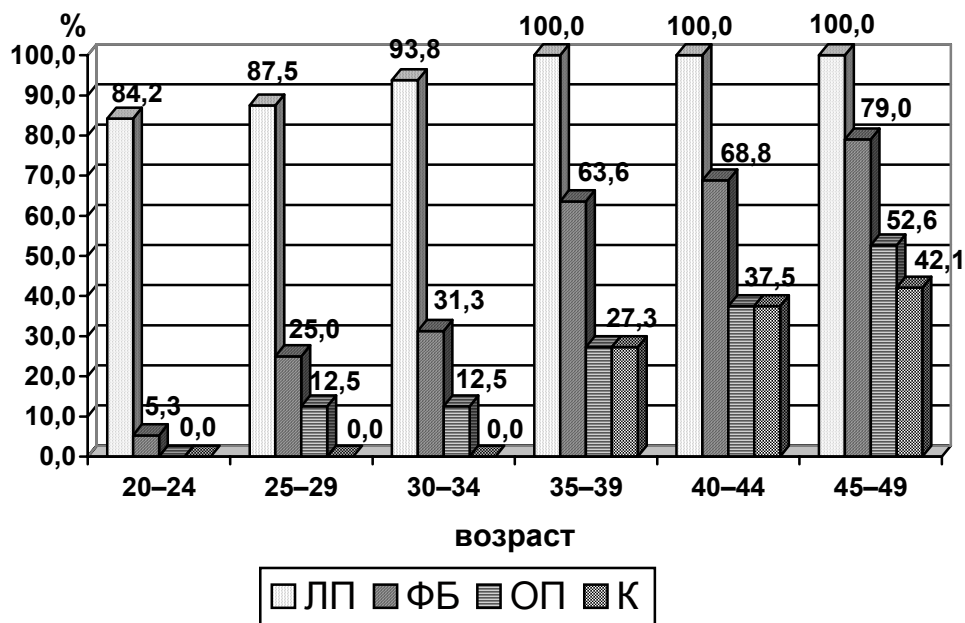
3. Геномный материал HSV и CMV в образцах эндотелия выявляли методом ПЦР с использованием диагностических наборов фирмы «АмплиСенс» (Россия), CP и MP — наборов фирмы «Biosom» (Россия).

4. Специфические антительные маркёры HSV, CMV, MP и CP определяли при помощи коммерческих тест-систем для ИФА фирм «Equipar-SRL-Diagnostici» (Италия) — HERPES 1 & 2 IgM, HERPES 1 & 2 IgG quant, CMV IgM capture pp150, CMV rept. IgG quant, Anti-Mycoplasma IgM, Anti-Mycoplasma IgA, Anti-Mycoplasma IgG; «Medac» (Германия) — Chlamydia pneumoniae-IgM-ELISA, Chlamydia pneumoniae-IgA-ELISA и «LabSystems» (Финляндия) — Chlamydia pneumoniae IgG EIA KIT quant. При интерпретации результатов качественного ИФА использовали расчетный показатель — коэффициент позитивности.

5. Статистическая обработка и анализ результатов проводились с помощью прикладных программ «Statistica 6.0», «BioStat», «Microsoft Excel 2003». Использованы методы описательной статистики; критерий Стьюдента  $t$ ; непараметрические критерии  $Z$ ,  $\chi^2$ ; двусторонний вариант точного критерия Фишера; однофакторный дисперсионный анализ и метод множественного сравнения данных с применением критерия Стьюдента и поправки Бонферрони; 95 % ДИ для разности средних и долей; метод линейной корреляции с расчетом коэффициента корреляции Пирсона и метод рангов с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена; коэффициент несогласия (odds ratio — OR) с 95 % ДИ, рассчитываемый по четырёхпольной таблице сопряженности; метод построения трендовой модели с использованием полиномиальной аппроксимации и расчетом коэффициента аппроксимации  $R^2$  [С. Гланц, 1999; О. Ю. Реброва, 2002; В. Боровиков, 2003]. Использовалась доверительная вероятность, равная 95,5 % ( $p = 0,05$ ).

## Результаты и их обсуждение

**Частота и структура атеросклероза в популяции населения Гомельского региона.** Установлены высокие показатели АС брюшного сегмента аорты для населения Гомельского региона возрастного интервала 20–49 лет. Атеросклеротический процесс на разных стадиях развития — от липидных пятен и полосок (ЛП) до фиброзных бляшек (ФБ), осложненных поражений (ОП) и кальциноза (К) был выявлен в 84 (94,4 %) из 89 изучаемых образцов аорты. На рисунке 1 представлены данные о частоте выявления структурных составляющих атеросклеротического повреждения образцов аорты.



**Рисунок 1 – Частота липидоза (ЛП), фиброзных бляшек (ФБ), осложненных поражений (ОП) и кальциноза (К) в брюшном сегменте аорты в зависимости от возраста**

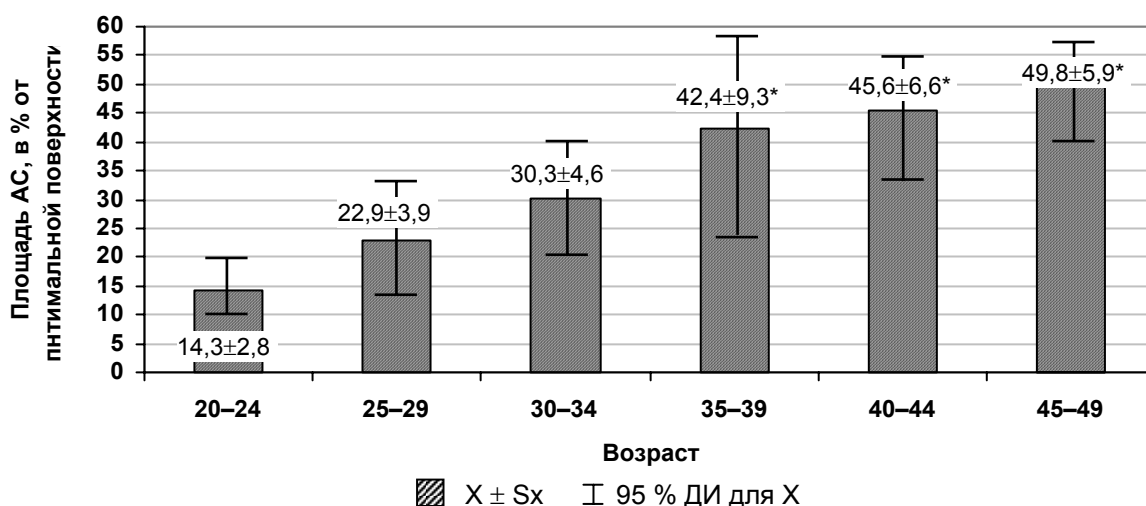
Частота ЛП в возрасте 20–24 лет составила 84,2 %, к 35–39 годам показатель достиг 100,0 %. ФБ были обнаружены во всех изучаемых возрастных группах, к 35–39 годам частота ФБ резко увеличилась ( $p = 0,001$ ) по отношению к младшей возрастной группе 20–24 лет (63,6 % против 5,3 %). Осложненные поражения, указывающие на нестабильность атеросклеротического процесса, были зарегистрированы уже в возрасте 25–29 лет. Атерокальциноз встречался в более позднем возрасте — с 35–39 лет (27,3 %). Не выявлено достоверных различий частоты ЛП, ФБ, ОП и К в зависимости от половой принадлежности ( $p > 0,05$ ).

В результате анализа медицинских карт амбулаторного больного, заключений патологоанатомического вскрытия и непосредственного изучения морфологии сосудистой стенки установлено, что липоидоз аорты одинаково часто ( $p > 0,05$ ) регистрировался как в группе умерших от атеросклероза (100,0 %), так и в группе практически здоровых при жизни и умерших от случайных причин лиц (92,2 %). Более тяжелое течение АС, оценивающееся наличием возвышающихся поражений (ВП), включающих ФБ, ОП и К, было выявлено в группе 1 по сравнению с группой 2: соответственно 76,0 %, 60,0 % и 48,0 % против 34,4 %, 10,9 % и 7,8 % ( $p < 0,001$ ).

**Количественная характеристика АС брюшного сегмента аорты.** Общая усредненная площадь АС брюшного сегмента аорты закономерно увеличивалась с возрастом ( $r_s = +0,5$ ,  $p < 0,001$ ). В 20–24 года она состави-



ла  $14,3 \pm 2,8$  % ( $0,56-37,69$  %) поверхности интимы образца сосуда, в 25–29 лет —  $22,9 \pm 3,9$  % ( $9,9-38,1$  %), в 30–34 года —  $30,3 \pm 4,6$  % ( $8,9-66,1$  %), в 35–39 лет —  $42,4 \pm 9,3$  ( $2,4-96,1$  %), в 40–44 года —  $45,6 \pm 6,6$  % ( $2,1-91,8$  %), в 45–49 лет —  $49,8 \pm 5,9$  % ( $12,0-95,0$  %). В результате однофакторного дисперсионного анализа и последующего множественного сравнения данных с применением критерия Стьюдента и поправки Бонферрони установлено, что статистически значимое увеличение общей площади АС, по отношению к младшей изучаемой возрастной группе, происходит уже в 35–39 лет ( $F = 5,9$ ,  $t = 3,2$ ,  $p < 0,05$ ), а показатель площади соответствует выраженной степени атеросклеротического поражения (рисунок 2).



Примечание – \* Различия достоверны, при  $p < 0,05$

**Рисунок 2 – Общая усредненная площадь атеросклероза брюшного сегмента аорты с учетом возраста (в % от поверхности интимы)**

Сравнение протяженности структурных составляющих атеросклеротических поражений показало, что площадь ЛП в возрастной группе 20–24 года составила  $14,3 \pm 2,8$  % ( $0,6-37,7$  %) поверхности интимы, в 25–29 лет —  $21,7 \pm 3,9$  % ( $9,9-38,1$  %), в 30–34 года —  $26,9 \pm 4,2$  % ( $8,9-66,1$  %). Максимальная площадь ЛП была зарегистрирована в 35–39 лет —  $31,4 \pm 7,9$  % ( $2,4-81,3$  %). В 40–44 года показатель уменьшился до  $22,1 \pm 3,5$  % ( $1,0-44,8$  %), а в 45–49 лет был минимальным —  $19,0 \pm 3,2$  % ( $2,1-58,9$  %). Возрастную динамику площади ЛП можно объяснить трансформацией начальных атеросклеротических изменений сосудистой стенки в более поздние стадии развития патологического процесса в ходе его прогрессирования. Так, площадь ВП закономерно увеличивалась с возрастом ( $r = +0,5$ ,  $p = 0,002$ ): в 20–24 года площадь ВП составила  $1,4$  % интимальной поверхности, в 25–29 лет —  $4,3 \pm 2,8$  % ( $1,5-7,1$  %), в 30–34 года —  $10,3 \pm 1,9$  % ( $4,8-16,0$  %), в 35–39 лет —  $17,2 \pm 6,3$  % ( $1,2-41,9$  %), в 40–44

года —  $34,2 \pm 7,9$  % (2,4–90,8 %), в 45–49 лет —  $39,1 \pm 7,5$  % (2,7–92,2 %). Интенсивное увеличение площади ВП наблюдалось в 40–44 года ( $F = 5,8$ ,  $t = 3,2$ ,  $p < 0,05$ ). Кроме того, отмечено интенсивное уменьшение с возрастом индекса, выражающего отношение площадей ФБ/ОП и являющегося интегральным показателем темпа прогрессирования АС. В 25–29 лет индекс ФБ/ОП составил 71,8, в 30–34 года — 14,5, в 35–39 лет и старше — 1,4. Полученные данные свидетельствуют о тяжелом течении АС у лиц молодого возраста, начиная с 30–39 лет. Не выявлено различий между показателями площади АС в зависимости от половой принадлежности ( $p > 0,05$ ).

В результате сравнительного анализа протяженности АС в зависимости от причины смерти было установлено, что общая площадь АС и площадь, занимаемая ВП, были выше ( $p < 0,001$ ) в группе умерших от манифестации АС, чем в группе практически здоровых при жизни и умерших от случайных причин лиц — соответственно  $49,2 \pm 4,7$  % (8,0–86,8 %) и  $35,7 \pm 4,7$  % (3,1–74,7 %) против  $29,8 \pm 3,1$  % (0,6–96,1 %) и  $18,8 \pm 5,5$  % (1,2–92,2 %). Не было выявлено достоверных различий площади ЛП в сравниваемых группах ( $p > 0,05$ ). Приведенные данные отражают принципиальные типы прогрессирования АС. Быстрый темп развития патологического процесса характерен для больных ССЗ атеросклеротического генеза. Для практически здоровых людей также характерно раннее формирование АС, но более медленное его развитие. По всей видимости, медленный темп развития АС, под влиянием различных факторов риска, может трансформироваться в быстрый.

***Закономерности распределения ДНК и антигенного материала HSV, CMV, CP, MP в эндотелии брюшного сегмента аорты.*** Исследовано 89 образцов брюшного сегмента аорты. Геномный материал HSV и/или CMV и/или CP и/или MP был выявлен в эндотелии 79 (94,1 %) из 84 образцов аорты с морфологическими признаками наличия АС. При этом ДНК HSV была обнаружена в 50 (59,5 %), CMV — в 44 (52,4 %), CP — в 38 (45,2 %), MP — в 57 (67,9 %) из 84 случаев. ПЦР анализ 5 макроскопически нормальных сосудов показал, что все образцы инфицированы каким-либо из изучаемых патогенов. При этом в трех случаях имела место ассоциированная инфекция: у мужчины 23 лет — HSV/CMV/CP/MP, у женщины 34 лет — HSV/CMV/CP, у женщины 25 лет — CMV/CP. У двух мужчин 20 и 23 лет регистрировалась только MP-инфекция. Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что колонизация сосудистой стенки тропными к ней возбудителями, возможно, происходит задолго до формирования морфологических проявлений АС.

Не получено достоверных различий инфицированности сосудистой стенки HSV, CMV и MP в зависимости от возраста и пола умерших

( $p > 0,05$ ). ДНК СР чаще ( $\chi^2 = 8,2$ ,  $p = 0,004$ ) выявлялась в эндотелии атеросклеротически измененных сосудов у женщин (77,8 %) по сравнению с мужчинами (36,4 %).

Изучение показателей выявления ДНК изучаемых патогенов в образцах аорты в зависимости от типа атеросклеротического повреждения выявило тенденцию к увеличению находок геномного материала по мере прогрессирования АС. В зоне липоидоза частота обнаружения ДНК HSV, CMV, СР и МР составила соответственно 62,8 %, 55,8 %, 48,8 % и 65,1 % случаев, в зоне ФБ — 68,4 %, 63,2 %, 47,4 % и 78,9 %. В то же время достоверных различий между показателями идентификации ДНК изучаемых патогенов в зависимости от стадии АС установлено не было. Снижение процента выявления HSV (45,5 %), CMV (36,4 %), СР (36,4 %) и МР (63,6 %) в зоне ОП можно объяснить исходно малым количеством материала для лабораторного исследования, что обусловлено структурно-функциональным «истощением» эндотелия в ходе прогрессирования атеросклеротического процесса.

Для большинства (80,9 %) атеросклеротически измененных образцов аорты установлена ассоциированная инфекция. Одновременное присутствие двух (39,3 %) и трех (32,1 %) микроорганизмов выявлялось чаще ( $\chi^2 = 38,2$ ,  $p < 0,001$ ), чем одного (19,1 %) и четырех (9,5 %). В сосудах с признаками ранней стадии АС, макроскопически характеризующейся наличием липоидоза, смешанная инфекция определялась чаще (76,7 %), чем в не измененных сосудах (60,0 %). Для образцов аорты с признаками поздних стадий атерогенеза, характеризующихся наличием ВП, показатель выявления ассоциированной инфекции составил 82,9 %. Установлена корреляционная взаимосвязь между количеством присутствующих в эндотелии возбудителей и общей площадью атеросклеротического поражения сосудистой стенки ( $r_s = +0,2$ ,  $p = 0,04$ ), площадью ВП ( $r_s = +0,3$ ,  $p = 0,04$ ). Полученные результаты указывают в пользу положения о том, что присутствие нескольких микроорганизмов одновременно может являться важным дополнительным фактором прогрессирования АС.

Чтобы уточнить, изменяется ли уровень экспрессии генома HSV, CMV, СР и МР в эндотелии с развитием атеросклеротического процесса, сравнили результаты ПЦР и РИФЛ (показатели выявления ДНК и антигенного материала) с учетом наличия клинической манифестации АС (таблица 1).

Не установлено статистически значимых различий между показателями выявления ДНК HSV, CMV, СР и МР в образцах аорты сравниваемых по причине смерти групп.

Таблица 1 – Выявление ДНК и антигенного материала HSV, CMV, CP, MP в атеросклеротически измененных сосудах в зависимости от причины смерти

Патоген	Показатель	Частота выявления показателя в группе лиц, умерших от				p	95 % ДИ разности долей
		манифестации АС n = 25		случайных причин n = 64			
		абс.	P ± S <sub>p</sub>	абс.	P ± S <sub>p</sub>		
HSV	ДНК	15	60,0 ± 9,8	37	57,8 ± 6,2	>0,05	-0,2–0,3
	Антиген	17	68,0 ± 9,3	26	40,6 ± 6,1	<b>0,04</b>	<b>0,03–0,5</b>
CMV	ДНК	12	48,0 ± 9,9	35	54,7 ± 6,2	>0,05	-0,3–0,2
	Антиген	11	44,0 ± 10,1	13	20,3 ± 5,0	<b>0,04</b>	<b>0,03–0,5</b>
CP	ДНК	13	52,0 ± 9,9	28	43,8 ± 6,2	>0,05	-0,2–0,3
	Антиген	14	56,0 ± 9,9	18	28,1 ± 5,6	<b>0,03</b>	<b>0,1–0,5</b>
MP	ДНК	19	76,0 ± 8,5	41	64,1 ± 5,9	>0,05	-0,1–0,4
	Антиген	18	72,0 ± 8,98	29	45,3 ± 6,22	<b>0,04</b>	<b>0,03–0,5</b>

Примечание – Различия показателей достоверны при p < 0,05

Антигенный материал изучаемых патогенов чаще (p < 0,05) определялся в эндотелии сосудов, полученных у лиц, умерших от манифестации АС. Допустимо заключить, что возбудители в эндотелии сосудов у лиц указанной группы находились в активном состоянии, в то время как у умерших от случайных причин — главным образом, в латентной форме с ограниченной метаболической активностью, что влияет на биохимические и антигенные характеристики персистирующего микроорганизма. Полученные результаты подтверждают гипотезу о латентной форме существования инфекционного агента в сосудистой стенке, которая, возможно, устанавливается в раннем возрасте еще задолго до формирования морфологических проявлений АС. Реактивация же латентной инфекции, сопровождаемая включением метаболической активности возбудителя, может провоцировать и поддерживать хроническое иммунное воспаление в сосудистой стенке, являясь, в свою очередь, неотъемлемой частью этиопатогенеза АС.

**Кратность рецидивов и динамика циркуляции сывороточных маркеров активных HSV-, CMV-, CP-, MP-инфекций.** В результате одномоментного серологического исследования образцов сывороток крови 551 чел. установлено, что 96,4 % обследованных имели анти-HSV IgG, 92,4 % — анти-CMV-IgG, 87,9 % — анти-CP-IgG, 100,0 % — анти-MP IgG. При этом маркеры активной репликации HSV- и CMV-инфекции (анти-HSV IgM и анти-CMV IgM) были выявлены соответственно у 30,2% и 16,5% чел.; анти-CP IgM и IgA — у 52,1 % и 39,4 %; анти-MP IgM и IgA — у 58,2 % и 32,9 %.

Серийное ежемесячное серологическое исследование образцов сывороток крови 106 доноров позволило установить высокую частоту активаций герпесвирусной, хламидийной и микоплазменной инфекций в течение календарного года (таблица 2).

Таблица 2 – Регистрация случаев активных HSV, CMV, CP, MP-инфекций в течение календарного года у 106 доноров ( $P \pm S_p$ )

Количество активаций в течение года	HSV	CMV	CP	MP
Однократно	95,3 ± 2,1	76,4 ± 4,1	96,9 ± 1,7	100,0
1–3 раза	21,7 ± 4,0	44,3 ± 4,8	41,8 ± 4,9	20,4 ± 4,1
4 и более раз	73,6 ± 4,3	32,1 ± 4,5	55,1 ± 5,0	79,6 ± 4,1

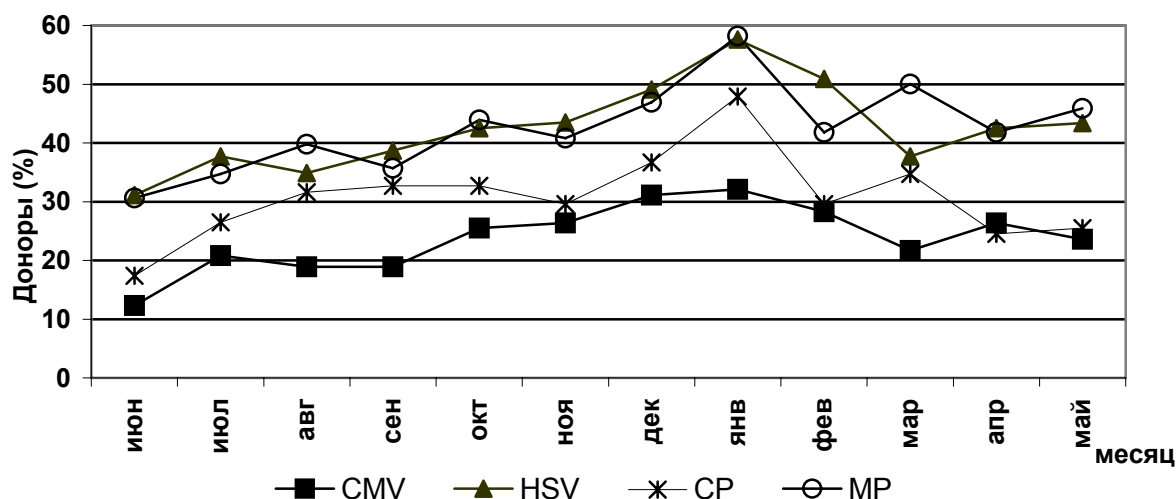
При постоянном присутствии антигерпетических IgG, маркеры активной репликации HSV (анти-HSV IgM) за весь период наблюдения были выявлены, как минимум, однократно у 95,3 % доноров, маркеры активной репликации CMV (анти-CMV IgM) — у 76,4 %. Активирующиеся с кратностью 4 и более раз за год HSV- и CMV-инфекции регистрировались соответственно у 73,6 % и 32,1 % доноров. Не установлена зависимость частоты активаций HSV и CMV от возраста и пола доноров ( $p > 0,05$ ). Кроме того, отсутствовала взаимосвязь между уровнем индивидуального среднегодового титра антигерпетических IgG и: возрастом (HSV:  $r_s = -0,1$ ,  $p > 0,05$ ; CMV:  $r_s = 0,03$ ,  $p > 0,05$ ), полом доноров (HSV:  $r_s = -0,03$ ,  $p > 0,05$ ; CMV:  $r_s = 0,1$ ,  $p > 0,05$ ), а также частотой вирусных активаций (HSV:  $r_s = 0,2$ ,  $p > 0,05$ ; CMV:  $r_s = -0,2$ ,  $p > 0,05$ ). В то же время установлена корреляционная взаимосвязь между значением стандартного отклонения (S) для индивидуального среднегодового титра специфических IgG и количеством активаций HSV ( $r_s = +0,3$ ,  $p = 0,002$ ) и CMV ( $r_s = +0,7$ ,  $p < 0,001$ ). HSV активировался 4 и более раз за год при значении S для среднегодового титра анти-HSV IgG выше 12,7 единиц (OR = 3,6), CMV — при значении S для среднегодового титра анти-CMV IgG выше 1,59 (OR = 3,4).

За годовой период наблюдения маркеры активной CP-инфекции были выявлены, как минимум, однократно у 96,9 % доноров, MP активировали все взятые в исследование доноры. Маркеры активной репликации CP и MP регистрировались с кратностью 4 и более раз за год соответственно у 55,1 % и 79,6 % доноров. Установлена корреляционная взаимосвязь между частотой активаций MP и возрастом доноров ( $r_s = +0,2$ ,  $p = 0,02$ ).

Антихламидийные IgG в серийных образцах сывороток крови 44 доноров определялись при помощи количественных тест-систем для ИФА, что позволило изучить годовую динамику титров IgG. Установлена корреляционная взаимосвязь между частотой активаций CP в течение года и

уровнем индивидуального среднегодового титра анти-СР IgG ( $r_s = +0,5$ ,  $p = 0,001$ ), а также значением стандартного отклонения (S) для индивидуального среднегодового титра анти-СР IgG ( $r_s = +0,8$ ,  $p < 0,001$ ). СР-инфекция активировалась 4 и более раз за год при среднегодовом титре анти-СР IgG выше 71,1 единиц (OR = 9,2) и значении S для среднегодового титра анти-СР IgG выше 24,41 (OR = 20,8). Не выявлено зависимости значения индивидуального среднегодового титра анти-СР IgG от возраста и пола доноров ( $p > 0,05$ ).

В процессе динамического сероиммунологического исследования была установлена сезонность рецидивов HSV-, CMV-, СР- и МР-инфекций с преобладанием активации инфекционного процесса в зимне-весенний период и эпизодическими случаями с апреля по ноябрь включительно (рисунок 3).

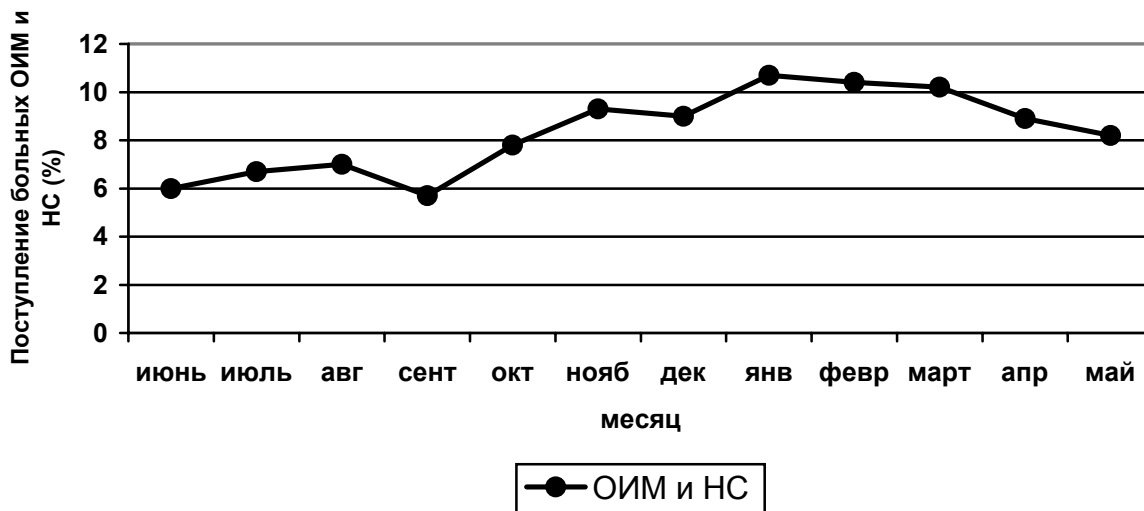


**Рисунок 3 – Динамика выявления маркеров активных HSV-, CMV-, СР- и МР-инфекций у 106 доноров за годовой период наблюдения**

Маркеры активной HSV- и CMV-инфекции чаще выявлялись в декабре и январе (HSV:  $\chi^2 = 8,8$ ,  $p = 0,006$ ; CMV:  $\chi^2 = 7,9$ ,  $p = 0,01$ ), СР- и МР-инфекций — с декабря по март, включительно (СР:  $\chi^2 = 11,1$ ,  $p < 0,001$ ; МР:  $\chi^2 = 4,4$ ,  $p = 0,04$ ). При этом максимум выявления маркеров активной репликации HSV (57,6 %), CMV (32,1 %), СР (47,9 %) и МР (58,2 %) отмечен в январе. Активация патогенов зачастую происходила одновременно, либо с временным сдвигом на 2–3 недели. Все серологически зарегистрированные активации протекали бессимптомно (доноры в обязательном порядке проходили медицинское освидетельствование в поликлинике по месту жительства и в ГУ «ГСПК»).

**Сезонность рецидивов ИБС и показатели иммунной активности HSV-, CMV-, СР-, МР-инфекций.** На популяционном уровне проведен

анализ поступления больных ОИМ и НС в стационары г. Гомеля за годовой период. Для изучения соотношения рецидивов ИБС с сезонными показателями иммунной активности HSV, CMV, CP и MP учитывался возраст при поступлении — до 49 лет, включительно. Из общего количества поступивших с диагнозом ОИМ и НС (4521 чел.), пациенты до 49 лет составили 11,4 % (516 чел.), в том числе с ОИМ — 12,3 % (125 чел.), с НС — 11,2 % (391 чел.). Из представленных материалов видно, что больные с коронарными событиями более часто поступали с ноября по март, включительно (рисунок 4).



**Рисунок 4 – Сезонность поступления больных с обострением ИБС (ОИМ, НС) в стационары г. Гомеля за 2004 год**

Именно в ноябре–марте констатированы и самые высокие показатели активаций HSV, CMV, CP и MP у доноров. Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между сезонными показателями поступления больных с обострением ИБС и сезонными показателями иммунологической активности HSV ( $r_s = +0,7$ ,  $p = 0,005$ ), CMV ( $r_s = +0,8$ ,  $p = 0,001$ ), MP ( $r_s = +0,8$ ,  $p = 0,003$ ). Синхронность рецидивов атеросклеротического процесса с изменениями инфицирования и взаимодействием возбудителя с противоинфекционной защитой является доводом в пользу возможной патогенной роли инфекции в атерогенезе. Вполне вероятно, что сезонные факторы изменяют состояние центрального звена системы противоинфекционной защиты и уровень её деятельности с развитием условий для интенсификации инфицирования и активной репликации возбудителей. Так как сезонность изменений показателей инфекционного процесса установлена для практически здоровых людей, следует допустить, что действие метеофакторов у больных АС более значимо.

Таким образом, тропные к клеткам сосудистой стенки микроорганизмы, по всей видимости, способны оказывать специфическое влияние на все

периоды атерогенеза. Частые активации персистентной инфекции способствуют кумулированию повреждающего действия на сосудистую стенку и, возможно, являются тем «сквозным» этиопатогенетическим фактором АС, который действует на протяжении всей жизни макроорганизма, начиная с раннего периода — с момента первичного инфицирования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современных условиях на репрезентативном аутопсийном материале проведена морфометрическая оценка атеросклеротического процесса в образцах аорты, полученных при вскрытии лиц, умерших в возрасте 20–49 лет. Выявлены закономерности циркуляции специфических локальных и серологических маркеров герпесвирусной (HSV, CMV), пневмохламидийной и пневмомикоплазменной инфекций. Установлены взаимосвязи между инфицированностью и морфологической картиной, клиническим течением атеросклероза. Показана возможность прогнозирования частоты активаций персистентной инфекции.

### *Основные научные результаты диссертации*

1. Для популяции населения Гомельского региона 20–49 лет установлены высокие показатели атеросклероза брюшного сегмента аорты (100,0 % случаев у лиц, умерших от манифестации атеросклероза и 92,2 % случаев у практически здоровых при жизни и умерших от случайных причин людей). Морфологические признаки патологического процесса регистрируются уже в 20–29 лет: липоидоз (85,2 %), фиброзные бляшки (11,1 %), осложненные поражения (3,7 %). Общая усредненная площадь атеросклеротического повреждения аорты в 20–24 года составляет 14,3 % интимальной поверхности и к 35–39 годам резко увеличивается до 42,4 % ( $p < 0,05$ ). Присутствие в группе умерших от заболеваний атеросклеротического генеза лиц возрастного интервала от 20 до 39 лет (20,0%) свидетельствует о неблагоприятном течении патологического процесса у молодых и указывает на существенное влияние экзо/эндогенных факторов на развитие атеросклероза [1, 6, 11].

2. Установлен высокий уровень инфицированности атеросклеротически измененных образцов брюшного сегмента аорты HSV (59,5 %), CMV (52,4 %), CP (45,2 %) и MP (67,9 %). При этом одновременное присутствие ДНК двух патогенов выявлено в 39,3 % случаев, трех — в 32,1 %, четырех — в 9,5 %. Ассоциированная инфекция в сосудах с наличием высших поражений регистрируется чаще (82,9 %), чем в не измененных сосудах (60,0 %). Определена прямая корреляционная взаимосвязь между числом присутствующих в эндотелии инфекционных агентов и об-



щей площадью атеросклероза ( $r_s = +0,2$ ,  $p = 0,04$ ), площадью возвышающихся поражений ( $r_s = +0,3$ ,  $p = 0,04$ ) [3, 5, 9].

3. Частота выявления вирусной/бактериальной ДНК в эндотелии атеросклеротически измененных образцов брюшной аорты сходна у лиц, умерших от манифестации атеросклероза, и у лиц, умерших от случайных причин, и составляет соответственно 60,0 % и 57,8 % для HSV, 48,0 % и 54,7 % для CMV, 52,0 % и 43,8 % для CP, 76,0 % и 64,1 % для MP ( $p < 0,05$ ). Антигенный материал изучаемых патогенов чаще ( $p < 0,05$ ) выявляется у умерших от атеросклероза (соответственно 68,0 %, 44,0 %, 56,0 %, 72,0 % против 40,6 %, 20,3 %, 28,1 %, 45,3 %), что указывает на возможное патогенетическое значение в атерогенезе присутствия возбудителя в сосудистой стенке в метаболически активной форме [3, 9].

4. Для практически здоровых представителей популяции Гомельского региона (доноров) установлен высокий уровень инфицированности и частоты выявления маркеров активной репликации HSV, CMV, CP, MP. С частотой 4 и более раз в течение года активная HSV-инфекция регистрировалась у 73,6 % доноров, CMV — у 32,1 %, CP — у 55,1 %, MP — у 79,6 %. Активация патогенов происходила синхронно, либо с временным сдвигом на 2–3 недели. Отсутствовала связь между уровнем среднегодового титра антигерпетических IgG и возрастом, полом доноров, а также частотой вирусных активаций ( $p > 0,05$ ). Определялась корреляционная взаимосвязь между значением стандартного отклонения S для среднегодового титра специфических IgG и количеством активаций HSV ( $r_s = +0,3$ ,  $p = 0,002$ ), CMV ( $r_s = +0,7$ ,  $p < 0,001$ ). HSV активруется 4 и более раз за год при значении S для среднегодового титра анти-HSV IgG выше 12,7 (OR = 3,6), CMV — при значении S для среднегодового титра анти-CMV IgG выше 1,6 (OR = 3,4). Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между частотой активаций CP и уровнем среднегодового титра анти-CP IgG ( $r_s = +0,5$ ,  $p = 0,001$ ), а также значением S для среднегодового титра анти-CP IgG ( $r_s = +0,8$ ,  $p < 0,001$ ). CP активруется 4 и более раз за год при среднегодовом титре анти-CP IgG выше 71,1 единиц (OR = 9,2) и значении S для среднегодового титра анти-CP IgG выше 24,4 (OR = 20,8) [2, 3, 4, 7, 10].

5. Установлена сезонность рецидивов HSV-, CMV-, CP- и MP-инфекций с преобладанием активации инфекционного процесса в зимне-весенний период и максимальным уровнем в январе. Сезонные показатели поступления в стационары больных с диагнозом «Острый инфаркт миокарда» и «Нестабильная стенокардия» имеют положительную корреляционную взаимосвязь с сезонными показателями иммунологической активности HSV ( $r_s = +0,7$ ,  $p = 0,005$ ), CMV ( $r_s = +0,8$ ,  $p = 0,001$ ) и MP ( $r_s = +0,8$ ,  $p = 0,003$ ), что является доводом в пользу возможной этиопатогенетиче-

ской роли изучаемых возбудителей в развитии атеросклероза и его осложнений [2, 7, 8].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Диагностика специфических серологических параметров должна проводиться с помощью высоко специфичных и чувствительных ИФА тест-систем. Использование даже качественных ИФА наборов, применяя расчетный показатель — коэффициент позитивности, позволяет оценивать динамику титров противинфекционных антител, соотносимо с результатами количественных тест-систем. Для установления стадии инфекционного процесса и прогнозирования клинико-иммунологического течения атеросклероза важно тестировать в динамике, как минимум, 3 образца сыворотки пациента. По динамике параллельно определяемых титров IgG, IgM (IgA) и величине расчетного показателя — стандартного отклонения для среднегодового титра специфических IgG можно не только говорить о стадии и характере течения инфекционного процесса, но и составлять индивидуальный прогноз относительно частоты активаций возбудителя в течение годового периода.

2. Частота активаций тропных к клеткам сосудистой стенки инфекционных агентов, для которых установлены атерогенные потенции, может быть использована в качестве маркера активности локального воспалительного процесса в сосудистой стенке и, в свою очередь, в качестве одного из дополнительных критериев прогнозирования течения атеросклеротического процесса у больных с наличием клинической манифестации атеросклероза.

3. Выявленная взаимосвязь между сезонностью рецидивов ИБС и показателями иммунологической активности к инфекционным патогенам дает основание рекомендовать лицам с клинической манифестацией атеросклероза проведение мер по сдерживанию репликации и, соответственно, ограничению распространения инфекционного процесса в сосудистой стенке в установленные сезоны.

4. Разработан простой доступный метод приготовления мазков эндотелиоцитов [12]. Методика внедрена в практику учреждения здравоохранения «Гомельское областное патологоанатомическое бюро» (УЗ «ГОПБ») и Управления по Гомельской области «ГСМСЭ».

Основные положения диссертации могут быть использованы в качестве теоретических предпосылок, открывающих перспективы поиска новых подходов к диагностике, этиотропному лечению и специфической профилактике заболеваний атеросклеротического генеза.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Статьи в научных журналах**

1. Частота атеросклеротических поражений аорты у населения Гомельского и Витебского регионов (по материалам судебно-медицинских вскрытий) / Е.Е. Линкевич, А.Г. Мрочек, С.В. Жаворонок, А.Н. Савков, О.А. Кухновец, Н.И. Кулинчик // *Здравоохр.* – 2003. – № 6. – С. 25–26.
2. Линкевич, Е.Е. Частота выявления и кратность реактивации HSV- и CMV- инфекции у популяции населения Гомельской области / Е.Е. Линкевич, С.В. Жаворонок, А.Б. Михновская, Н.П. Попкова // *Иммунопатол., алергол., инфектол.* – 2003. – № 1. – С. 79–82.
3. Линкевич, Е.Е. Chlamydia pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae: связь с атеросклерозом / Е.Е. Линкевич // *Пробл. здор. и экол.* – 2005. – Т. 5, № 3. – С. 55–59.

### **Статьи в рецензируемых сборниках научных работ**

4. Линкевич, Е.Е. Распространенность инфицирования вирусом цитомегалии, токсоплазмой, вирусом краснухи у беременных женщин г. Гомеля / Е.Е. Линкевич, С.В. Жаворонок, Е.Р. Линкевич, Е.Г. Корножицкая, А.Б. Михновская, Е.И. Борановская // *Фундаментальные и клинические аспекты медицины: сб. науч. ст. / Гомел. гос. мед. ин-т; редкол. С.В. Жаворонок [и др.]. – Мозырь: Белый ветер, 2000. – С. 114–117.*
5. Линкевич, Е.Е. Герпесвирусная и хламидийная инфекция как фактор развития атеросклероза / Е.Е. Линкевич // *Актуальные проблемы медицины: сб. науч. тр. / Гомел. гос. мед. ин-т; отв. ред. С.В. Жаворонок. – Гомель, 2002. – Вып. 4. – С. 120–123.*
6. Линкевич, Е.Е. Распространение атеросклероза среди населения Гомельской и Витебской области / Е.Е. Линкевич // *Актуальные проблемы медицины: сб. науч. тр. / Гомел. гос. мед. ин-т; отв. ред. С.В. Жаворонок. – Гомель, 2002. – Вып. 4. – С. 123–127.*
7. Линкевич, Е.Е. HSV I,II и CMV -инфекции, кратность реактивации у популяции населения Гомельской области / Е.Е. Линкевич, С.В. Жаворонок, А.Б. Михновская, Н.П. Попкова // *Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. / Гомел. гос. мед. ин-т; под ред. С.В. Жаворонок. – Гомель, 2003. – Вып. 4. – С. 409–412.*

### **Тезисы докладов**

8. Линкевич, Е.Р. Выявление антител к некоторым представителям условно-патогенной микрофлоры у доноров крови / Е.Р. Линкевич, Е.Е. Линкевич, А.Б. Михновская // *Актуальные проблемы гематологии и*

трансфузиологии: материалы междунар. науч.-практ. конф., Минск, 25–27 окт. 2000 г. / НИИ гематол. и перелив. крови МЗ РБ; отв. ред. В.Н. Гапанович. – Минск, 2000. – С. 145–147.

9. Герпесвирусная и хламидийная инфекция как фактор развития атеросклероза / Е.Е. Линкевич, С.В. Жаворонок, В.И. Черныш, В.М. Фролов, С.В. Бельская, Ж.А. Стрибук // Эпидемиология, диагностика, патогенез, лечение и профилактика инфекционных заболеваний: материалы Респ. науч.-практ. конф. инфекционистов и эпидемиологов, Гомель, 13–14 дек. 2001 г. / Гомел. гос. мед. ин-т; редкол.: С.В. Жаворонок [и др.]. – Мозырь: Белый ветер, 2001. – С. 178–181.

10. Линкевич, Е.Е. Частота выявления и кратность реактивации HSV- и CMV- инфекции у популяции населения Гомельской области / Е.Е. Линкевич, С.В. Жаворонок, А.Б. Михновская, Н.П. Попкова // Актуальные вопросы гигиены, эпидемиологии и профилактической медицины: материалы науч.-практ. конф., посвящ. 80-летию сан.-эпидем. службы Гомел. обл., Гомель, 5–6 нояб. 2002 г. / Гомел. обл. клин. центр гигиены и эпидемиол.; редкол.: В.Н. Бортновский [и др.]. – Гомель, 2002. – С. 167–171.

11. Линкевич, Е.Е. Сравнительный анализ частоты атеросклеротических поражений грудного и брюшного сегментов аорты у населения Гомельского и Витебского регионов по материалам судебно-медицинских вскрытий / Е.Е. Линкевич, А.Г. Мрочек, С.В. Жаворонок, А.Н. Савков // Христианство и медицина. Актуальные проблемы медицины: материалы II Белорус.-Америк. науч.-практ. конф. врачей и 14-й науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та, посвящ. 18-летию Чернобыльской катастроф., Гомель, 13–15 апр. 2004 г. / Гомел. гос. мед. ун-т; редкол.: С.В. Жаворонок [и др.]. – Гомель, 2004. – С. 91–94.

### **Инструкции по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь**

12. Линкевич, Е.Е. Способ приготовления мазков эндотелиальных клеток сосудов для флуоресцентной микроскопии / Е.Е. Линкевич // Инструкция по применению: утв. М-вом здравоохр. Респ. Беларусь 8.04.03, рег. № 162–1202. – Гомель: Изд-во УО «ГГМУ», 2003. – 4 с.

### **Рационализаторские предложения**

13. Линкевич, Е.Е. Способ приготовления мазков эндотелиальных клеток сосудов для флуоресцентной микроскопии / Е.Е. Линкевич // Удостоверение на рац. предложение № 664, утв. УО «ГГМУ» 10.11.02 г.

## РЭЗІЮМЭ

Лінкевіч Алена Яўгенаўна

**Заканамернасці інфіцыравання і клінічнае значэнне герпесвіруснай (HSV, CMV), хламідыйнай (*C. pneumoniae*) і мікаплазменнай (*M. pneumoniae*) інфекцый ў атэрагенезе**

**Ключавыя словы:** атэрасклероз, ішэмічная хвароба сэрца (ІХС), імуннае запаленне, Herpes simplex virus (HSV), Cytomegalovirus (CMV), Chlamydothilia pneumoniae (CP), Mycoplasma pneumoniae (MP), антыцела.

**Аб'ект даследавання:** узоры брушнага сегмента аорты, донары плазмы крыві, хворыя на рэцыдывы ІХС.

**Мэта працы:** ацаніць частату і ступень выяўленнасці атэрасклерозу буйных сасудаў у папуляцыі насельніцтва маладога ўзросту, а таксама ўдакладніць заканамернасці цыркуляцыі спецыфічных маркераў герпесвіруснай (HSV, CMV), хламідыйнай (*C. pneumoniae*), мікаплазменнай (*M. pneumoniae*) інфекцый і вызначыць узаемасувязі вывучаемых параметраў.

**Метады даследавання:** марфалагічныя, імунацытахімічныя, генадыягнастычныя, сералагічныя, статыстычныя.

**Атрыманья вынікі і іх навізна:** вызначаны высокія паказчыкі атэрасклерозу аорты ў ліц маладога ўзросту, незалежна ад наяўнасці клінічнай маніфестацыі паталагічнага працэсу. Комплекснае генадыягнастычнае і імунацытахімічнае вывучэнне абразцоў аорты выявіла высокі ўзровень іх інфіцыравання HSV (59,5 %), CMV (52,4 %), CP (45,2 %) і MP (67,9 %). Вызначана патагенетычнае значэнне прысутнасці ўзбуджальніка ў сасудзістай сценке ў актыўнай форме, значнасць асацыятыўнага узаемадзеяння патагенаў. Азначана прамая ўзаемасувязь паміж колькасцю інфіцыруючых сасудзістую сценку мікраарганізмаў і ступенню атэрасклерозу. Упершыню прадстаўлены даныя дынамічнага маніторынга цыркуляцыі антыцельных маркераў HSV, CMV, CP і MP, якія сведчаць аб высокім узроўне інфіцыраваннасці і частай бессімптомнай актывацыі патагенаў. Упершыню паказана прамая ўзаемасувязь паміж сезоннасцю рэцыдываў ІХС і паказчыкамі актыўнасці інфекцыйнага працэсу.

**Рэкамендацыі на выкарыстанню:** вынікі даследавання могуць быць выкарыстаны ў якасці тэарэтычных перадумоў, якія адчыняюць перспектывы пошуку новых падыходаў да дыягностыкі, лячэння і прафілактыцы сардэчна-сасудзістых захворванняў атэрасклератычнага генезу.

**Вобласць выкарыстання:** кардыялогія, унутраныя хваробы, клінічная імуналогія, інфекцыйныя хваробы.

## РЕЗЮМЕ

Линкевич Елена Евгеньевна

**Закономерности инфицирования и клиническое значение герпесвирусной (HSV, CMV), хламидийной (*C. pneumoniae*) и микоплазменной (*M. pneumoniae*) инфекций в атерогенезе**

**Ключевые слова:** атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС), иммунное воспаление, Herpes simplex virus (HSV), Cytomegalovirus (CMV), Chlamydomphilia pneumoniae (CP), Mycoplasma pneumoniae (MP), антитела.

**Объект исследования:** образцы брюшного сегмента аорты, доноры плазмы крови, больные с рецидивами ИБС.

**Цель работы:** оценить частоту и степень выраженности атеросклероза крупных сосудов в популяции населения молодого возраста, а также уточнить закономерности циркуляции специфических маркеров герпесвирусной (HSV, CMV), хламидийной (CP), микоплазменной (MP) инфекций и установить взаимосвязи изучаемых параметров.

**Методы исследования:** морфологические, иммуноцитохимические, геннодиагностические, серологические, статистические.

**Полученные результаты и их новизна:** установлены высокие показатели атеросклероза аорты у лиц молодого возраста, независимо от наличия клинической манифестации патологического процесса. Комплексное генно-диагностическое и иммуноцитохимическое изучение образцов аорты выявило высокий уровень их инфицированности HSV (59,5 %), CMV (52,4 %), CP (45,2 %) и MP (67,9 %). Установлено патогенетическое значение присутствия возбудителя в сосудистой стенке в активной форме, значимость ассоциативного взаимодействия патогенов. Определена прямая взаимосвязь между числом инфицирующих сосудистую стенку микроорганизмов и степенью атеросклероза. Впервые представлены данные динамического мониторинга циркуляции антительных маркеров HSV, CMV, CP и MP, свидетельствующие о высоком уровне инфицированности и частой бессимптомной активации патогенов. Впервые показана прямая взаимосвязь между сезонностью рецидивов ИБС и показателями активности инфекционного процесса.

**Рекомендации по использованию:** результаты исследования могут быть использованы в качестве теоретических предпосылок, открывающих перспективы поиска новых подходов к диагностике, лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза.

**Область применения:** кардиология, внутренние болезни, клиническая иммунология, инфекционные болезни.

## SUMMARY

**Linkevitch Elena Yevgenyevna**  
**Herpetic (HSV, CMV), chlamydial (C. pneumoniae)**  
**and mycoplasmic (M. pneumoniae) infections:**  
**laws of infecting and clinical value in atherogenesis**

**Key words:** atherosclerosis, ischemic heart disease (IHD), immune inflammation, Herpes Simplex virus (HSV), Cytomegalovirus (CMV), Chlamydia pneumoniae (CP), Mycoplasma pneumoniae (MP), antibody.

**Object of research:** samples of the aorta abdominal segment, donors of blood plasma, patients with relapses IHD.

**Ami of research:** to estimate frequency and degree of atherosclerosis expression of large vessels in the young age population, as well as to make more precise specific markers circulation patterns of herpetic (HSV, CMV), chlamydial (CP) and mycoplasmic (MP) infections and to determine interrelations of investigated parameters.

**Methods of research:** morphological, immunocytochemical, genediagnos- tical, serological, statistical.

**The obtained results and their novelty:** there were revealed high indexes of aorta atherosclerosis in persons of young age, regardless of pathological process clinical manifestation. Complex gene-diagnosical and immunocytochemical investigation of the aorta samples showed a high level of their infectivity by HSV (59,5 %), CMV (52,4 %), CP (45,2 %) and MP (67,9 %). There was found pathogenetic significance of infectious agent presence in the vascular wall in its active form, significance of associated interaction of pathogens. The direct inter- relation between the number of microorganisms infecting a vascular wall and a degree of an atherosclerosis was determined. For the first time there were pre- sented dynamic monitoring of antibody markers circulation data of HSV, CMV, CP, MP, showing a high level of infectivity and frequent asymptomatic patho- gen activation. For the first time it was shown the direct correlation among sea- sonal prevalence of relapses IHD and parameters of infectious process activity.

**Recommendation for application:** the obtained results can be used as the theoretical preconditions opening prospects of search of new approaches to di- agnostics, treatment and preventive maintenance of cardiovascular diseases ath- erosclerotic geneses.

**Field of application:** cardiology, internal diseases, clinical immunology, infectious diseases.