

ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ НА ЛИПИДОКИСЛЯЮЩИЕ АНТИТЕЛА К *CHLAMYDIA PNEUMONIAE* У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Чалык Н.Е., Довгалецкий П.Я., Клочков В.А., Ансимова О.М., I. Petyaev*

ФГУ Саратовский НИИ кардиологии МЗ и СР РФ, Саратов; Кембридж*, Великобритания

Традиционные факторы риска могут объяснить не более половины случаев развития ИБС [1]. Кроме того, патогенез и распространенность ИБС широко варьирует, поэтому поиск альтернативных факторов риска продолжается и в настоящее время. Многочисленными исследованиями установлена корреляция между уровнем серологических маркеров инфекции *Chlamydia pneumoniae* (иммуноглобулинов, иммунных комплексов) и наличием атеросклеротического поражения сосудов.

Эпидемиологическая связь инфекции, обусловленной *Chlamydia pneumoniae* и атеросклероза впервые была убедительно продемонстрирована Saikku P. et al. [2, 3]. Дальнейшими работами была подтверждена корреляция между высокими титрами антител к *C. pneumoniae* и клиническими проявлениями ИБС [4, 5, 6].

В инфицированных макрофагах под действием хламидийного антигена — липополисахарида (ЛПС) происходит индукция синтеза эфиров холестерина и аккумуляция их в макрофагах. ЛПС может непосредственно связываться с липопroteинами низкой плотности (ЛПНП) и переноситься макрофагами. *C. pneumoniae* вызывает перекисное окисление липопroteинов низкой плотности путем высвобождения супероксида.

Кроме того, *C. pneumoniae* индуцирует в инфицированных эндотелиальных клетках и макрофагах продукцию ряда провоспалительных и прокоагулянтных агентов. Это приводит, в конечном итоге, к атеросклеротическим изменениям сосудистой стенки [7].

Новым в изучении влияния хламидийной инфекции на патогенетические звенья атеросклероза является открытие разновидности антихламидийных антител, обладающих самостоятельными липидоокисляющими свойствами — так называемых эбзаймов (anti-body + enzyme = abzyme) (I. Petyaev, 2001r).

Целью исследования было изучение динамики активности эбзаймов у больных ИБС с классическими признаками хронической инфекции легочной хламидией под влиянием лечения антибиотиками двух различных классов.

Под нашим наблюдением находились 60 пациентов, разделенных на две группы по тридцать человек — (А) и (В), с хронической ишемической болезнью сердца (включая больных, имевших стенокардию напряжения I-IV ФК, артериальную гипертензию и перенесенный инфаркт миокарда) с наличием анти-

тел к *Chlamydia pneumoniae* класса IgG в титре 1:16 и более, что свидетельствует о наличии хронического инфицирования эти микроорганизмом.

Все больные прошли клинико-лабораторное обследование, диагноз ИБС ставился на основании типичных ангинозных приступов в анамнезе, результатов инструментальных исследований, указывающих на ишемию миокарда (ЭКГ, тредмил, холтеровское мониторирование). Что касается сопутствующей патологии, то в обеих группах ИБС преобладали АГ и ожирение, причем частота выявления указанных заболеваний среди пациентов между сравниваемыми группами достоверно не различалась.

Титр антител IgG к *Chlamydia pneumoniae* определялся методом, основанным на реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ). При анализе стандартных иммунологических показателей групп больных ИБС использовался условный показатель — «средний» титр иммуноглобулинов класса IgG по группе. Определение активности эбзаймов проводилась по изменению уровня малонового диальдегида (МДА) при добавлении к сыворотке антигена в виде стандартизированной вакцины *Chlamydia pneumoniae*.

Группа А получала азитромицин в течение 2 месяцев в дозе 500 мг в сутки; группа В принимала доксициклин в дозе 100 мг в сутки в течение 1,5 месяца. Режим дозирования антибиотиков рассчитан на основании результатов международных исследований и рекомендаций и с учетом жизненного цикла развития легочной хламидии.

Безопасность применения антибиотиков контролировалось путем мониторинга следующих показателей: АЛТ, АСТ, креатинина, общего белка. Все больные принимали базовую терапию по поводу основного заболевания, препаратами, назначенными ранее лечащим врачом в стационаре, или амбулаторно. Не допускался прием антибиотиков в предшествующие 3 недели. После окончания курсов повторно определялась реакция уровня МДА на диагностический хламидийный антиген.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel, 2003. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки средней величины ($M \pm m$). Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента, достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Часть работы проводилась совместно с Cambridge

Theranostic Ltd (Великобритания) в рамках корпоративного исследования, посвященного участию *Chlamydia pneumoniae* в атерогенезе.

Предварительные исследования, проведенные в этой лаборатории, показали антиоксидантные свойства азитромицина *in vitro* [8]. В связи с этим следует упомянуть появившиеся в последнее время данные о плеотропном, в том числе противовоспалительном, свойстве антибиотиков [9, 10].

В нашем исследовании получены следующие результаты.

В группе А средний титр иммуноглобулинов IgG до лечения равнялся 1/131. Средний исходный базовый уровень МДА в группе А составил 212 мкМ/мл, среднее же значение этого показателя после добавления хламидийного антигена стало равным 256 мкМ/мл, (среднее по группе положительное отклонение, прямо пропорциональное активности эбзаимов, составило + 44 мкМ/мл). По окончании курса лечения азитромицином средний титр IgG снизился до 1/11, средний базовый уровень МДА уменьшился до 148 мкМ/мл, отражая снижения процессов перекисного окисления в плазме, а после добавления хламидийного антигена составил в среднем 146 мкМ/мл, (среднее по группе отрицательное значение отклонения составило – 2 мкМ/мл), что однозначно говорило об отсутствии липидокисляющих антител у исследуемых.

В группе Б средний титр иммуноглобулинов IgG до лечения равнялся 1/151, а средний исходный базовый уровень МДА в группе В был 225 мкМ/мл. Различия в этом с группой леченых азитромицином были недостоверны ($p > 0,05$). Средняя концентрация этого показателя после добавления антигена увеличи-

лась до 277 мкМ/мл (среднее положительное отклонение по группе составило + 52 мкМ/мл). По окончании курса лечения доксициклином средний титр IgG снизился до 1/49, что достоверно отличалось от аналогичного показателя группы А ($p < 0,01$). Уровень МДА снизился до 207 мкМ/мл (достоверное различие с группой азитромицина — $p < 0,001$), после добавления хламидийного антигена уровень его составил 212 мкМ/мл (среднее положительное отклонение составило +5 мкМ/мл), т.е. активность эбзаимов также была подавлена.

После окончания терапии в группе леченных азитромицином было продолжено наблюдение за динамикой эбзаимов на протяжении 6 месяцев с частотой 1 раз в месяц. В группе А отмечено постепенное повышение как уровня МДА (от 146 мкМ/мл до 206 мкМ/мл), так и увеличения активности эбзаимов (от – 2 мкМ/мл до 38 мкМ/мл) через 6 месяцев наблюдения.

В группе же леченных доксициклином указанные показатели возвратились к исходному состоянию уже через 3 месяца наблюдения после курса лечения. Динамика МДА составила от 207 мкМ/мл до 228 мкМ/мл, а активность эбзаимов от + 5 мкМ/мл до 39 мкМ/мл.

Таким образом, полученные данные, с одной стороны, косвенно свидетельствуют об участии микроорганизма *Chlamydia pneumoniae* в одном из важнейших звеньев патогенеза атеросклероза, с другой стороны подчеркивают преимущественное влияние антибиотика азитромицина как на сам микроорганизм, так и на перекисное окисление липидов (в том числе индуцированное липидокисляющими антителами) по сравнению с доксициклином.

Литература

1. Nieto F.J., Folsom A.R., Sorlie P.D., Grayston J.T., Wang S.P., Chambless L.E. Chlamydia pneumoniae and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*, 1999, v.150, p. 149 - 56.
2. Saikku P., Leinonen M., Mattila K., Ekman M.R., Nieminen M.S., Makela P.H. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet*, 1988, v.2 (8618), p.983-986.
3. Saikku P., Leinonen M., Tenkanen L. Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann Intern Med*, 1992, v. 116, p. 273 - 278.
4. Danesh J, Whincup P., Walker M., Lennon L., Thomson A. Chlamydia pneumoniae IgG titres and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *B M J*, 2000, v.321(7255), p. 208 -213.
5. Ridker P.M., Kunds R.B., Stampfer M.J., Poulin S., Hennekens C.H. Prospective study of Chlamydia pneumoniae IgG seropositivity and risks of future myocardial infarction. *Circulation*, 1999, v. 99, p.1161-1164.
6. Басинкевич А.Б., Шахнович Р.М., Мартынова В.Р., Колкова Н.И., Раковская И.В., Каражас Н.В., Евсеева Л.Ф., Добровольский А.Б., Деев А.Д., Ноева Е.А., Руда М.Я. Роль хламидийной, микоплазменной и цитомегаловирусной инфекций в развитии ишемической болезни сердца. *Кардиология*, 2003, № 11, с. 4 – 9.
7. Fryer R.H., Schwobe E.P., Woods M.L., Rodgers G.M. Chlamydia species infect human vascular endothelial cells and induce procoagulant activity. *J Invest Med*, 1997, v. 45, p. 168 – 174.
8. Petyaev I. M., Milner J. Means for treatment of atherosclerosis. UK Patent № 0219602.0 (09. 04. 2003).
9. Фисенко В.П., Чичкова Н.В. О противовоспалительных свойствах макролидов. *Врач*, 2005, № 2, с. 50 -52.
10. Brown D.L., Desai K.K., Vakili B.A., Nouneh C., Lee H.M., Golub L.M. Clinical and biochemical results of the metalloproteinase inhibition with subantimicrobial doses of doxycycline to prevent acute coronary syndromes (MIDAS) pilot trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, v. 24, p. 733 - 738.

Поступила 13/04-2006