

УДК 616.9-036.22:616.127-005.8

**ПЕРСИСТИРОВАНИЕ ПРОТИВОХЛАМИДИЙНЫХ АНТИТЕЛ
КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ**

**Ш.Т. Майтанова, А.Н. Кузнецов, М.С. Сыздыков,
К.К. Махамбаев, Б.Т. Орозбекова, В.С. Ажикулова**

Изучено влияние положительной сероконверсии к *Chlamydia pneumoniae* на развитие сердечно-сосудистых нарушений и инфаркта миокарда у военнослужащих с ишемической болезнью сердца. Отмечено, что, в отличие от курения, профессионального стресса, индекса массы тела, артериального давления и уровня общего холестерина сыворотки, положительная сероконверсия является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда у военнослужащих.

Ключевые слова: chlamydomphila pneumonia; инфаркт миокарда; ишемическая болезнь сердца; факторы риска; профессиональный стресс; индекс массы тела; артериальное давление; холестерин в сыворотке; сероконверсия.

**ANTI-CHLAMYDIAL ANTIBODY PERSISTENCE
AS A RISK FACTOR FOR MYOCARDIAL INFARCTION IN SERVICEMAN**

**S.T. Maytanova, A.N. Kuznetsov, M.S. Syzdykov,
K.K. Mahambaev, B.T. Orozbekova, V.S. Ajikylova**

It was studied the influence of a positive seroconversion to *Chlamydia pneumoniae* on development of cardiovascular violations and a myocardial infarction in military personnel with coronary heart disease. Besides, the influence on development of a myocardial infarction of such risk factors as smoking, a professional stress, a body mass index, arterial pressure and level of the general cholesterol of serum were studied, the positive seroconversion is an independent risk factor of development of a myocardial infarction in the military personnel.

Keywords: chlamydomphila pneumonia; myocardial infarction; coronary heart disease; risk factors; occupational stress; body mass index; blood pressure; serum cholesterol; seroconversion.

Гипотеза об инфекционной этиологии поражения коронарных сосудов была высказана еще сэром W. Osler в начале прошлого века [1].

В исследовании P. Saikku et al., опубликованном в 1988 г., было сделано предположение, что инфекция, обусловленная *Chlamydia pneumoniae*, является вероятной причиной ишемической болезни сердца [2]. С тех пор было опубликовано несколько десятков систематических обзоров, посвященных взаимосвязи маркеров *Chlamydia pneumoniae* с сердечно-сосудистыми заболеваниями [3–5]. Хотя во многих работах сообщается о двойном и более отношении шансов (odds ratio) развития ИБС у лиц с положительными маркерами хронической хламидийной инфекции, однако эти исследования были ретроспективными либо выполненными на небольшом числе наблюдений [3–5].

Последние эпидемиологические исследования выявили связь между развитием таких сердечно-сосудистых нарушений, как ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда и хламидийной инфекцией, особенно обусловленной *Chlamydomphila pneumoniae*. В то же время проведенные в последние годы клинические и эпидемиологические исследования показывают, что этиология атеросклероза и ишемической болезни сердца является поливалентной и до конца не определена. Факторы риска, такие как гиперхолестеринемия, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и поведенческие особенности, являются лишь условиями, способствующими проявлению заболевания [6].

В этой связи целью настоящего исследования явилось изучение возможной связи между положительной сероконверсией к *Chlamydia pneumoniae*

и риском развития сердечно-сосудистых нарушений и ишемического инсульта у военнослужащих.

Материалы и методы. Мы провели исследование типа “случай – контроль” среди действующих военнослужащих Вооруженных Сил Республики Казахстан для проверки гипотезы о том, что предшествовавшая или текущая хламидийная инфекция является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых нарушений.

Исследованная выборка была представлена мужчинами в возрасте от 18 до 54 лет ($36,0 \pm 10,33$), находившимися в период проведения исследования на действительной военной службе.

Случаями (основная группа, $n = 74$) послужили военнослужащие, обратившиеся в военно-врачебные учреждения, которым был выставлен диагноз Ишемическая болезнь сердца, согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) с лабораторно-инструментальной верификацией диагноза.

Случаи, включенные в основную группу, не должны были иметь ранее эпизода сердечно-сосудистых заболеваний (I20, I21 по МКБ-10).

Лица, отнесенные к группе контроля ($n = 74$), подбирались индивидуально по возрастному соответствию (± 1 год) и национальному составу из числа действующих военнослужащих, не имеющих сердечно-сосудистых нарушений. Выборка осуществлялась из имеющейся когорты с использованием функции “sample” свободного пакета статистической обработки данных R.

Медицинские данные были получены из историй болезни / амбулаторных карт пациентов с внесением в электронные таблицы с последующим сохранением как в бинарном (объекты R, *.rda), так и текстовом форматах (CSV-файлы).

Для изучения информации о факторах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как курение, профессиональный стресс, индекс массы тела (ИМТ), артериальное давление, уровень общего холестерина сыворотки [7], проводилась их регистрация.

Отношение к курению у случаев и контролей кодировалось как “курит”, “не курит” (подразумеваемая, что испытуемый ранее не курил) и “бросил”.

Подверженность профессиональному стрессу участники исследования оценивали посредством анкетирования по следующим градациям – “никогда”, “редко”, “иногда”, “часто”.

Участники исследования, имевшие среднее систолическое артериальное давление выше 140 мм ртутного столба, расценивались как подверженные гипертонии.

Результаты измерения роста и массы тела наблюдавшихся лиц использовались нами для расчета ИМТ, которые, в свою очередь, использовались для разбивки случаев и контролей на категории – “нормальная масса тела” ($< 25,0$ кг/м²), “избыточная масса тела” ($25,0$ – $29,9$ кг/м²) и ожирение ($\geq 30,0$ кг/м²).

Все образцы сывороток, полученные от каждого случая и контроля, исследовались одновременно, чтобы исключить случайные отклонения титров при использовании различных тестовых наборов. Диагностика хламидийной инфекции осуществлялась с применением метода прямой иммуофлюоресценции (ПИФ) с поликлональными и моноклональными антителами.

Использовался метод двойных разведений сыворотки, начиная с разведения 1:8. Положительными считались сыворотки при титрах IgG и A 1:16 и выше. Сероконверсия, подтверждающая хламидийную инфекцию, диагностировалась в случае четырехкратного нарастания титров противохламидийных антител (IgG и/или IgA) в парных сыворотках.

Статистический анализ данных выполнялся в свободной среде R версии 3.2.2 с графическим фронт-эндом RStudio версии 0.99.441. Демографические показатели в основной и контрольной группах сравнивались с использованием теста Мак-Немара для выявления возможных конфоундеров.

Для сравнения связи между исходом (развитие ИБС и иных сердечно-сосудистых нарушений) и другими факторами риска (инфицированность хламидиозом, демографические показатели, поведенческие факторы, биохимические нарушения) использовалась множественная логистическая регрессия.

Результаты исследования и их обсуждение. Сравнительная характеристика демографических показателей в группе пациентов и контроле приведена в таблице 1.

Учитывая возможное негативное влияние условий службы на состояние сердечно-сосудистой системы, случаи и контроли были подобраны таким образом, чтобы не было статистически значимых различий в военном статусе (группа А – военнослужащие срочной службы, курсанты военно-учебных заведений; группа В – кадровые военнослужащие: рядовой и сержантский состав, офицеры).

Среди случаев из основной группы (пациенты) было статистически значимо больше женатых, нежели в группе контролей.

Таблица 1 — Демографические показатели популяции (генеральной совокупности) случаев и контролей

Характеристика	Случаи (n = 74)	Контроли (n = 74)	p*
Возраст (среднее число лет ± стандартное отклонение)	36,0 ± 10,33	36,27 ± 9,38	NA**
Национальность:			NA
Казах	56 (75,68 %)	45 (60,81 %)	
Русский	14 (18,92%)	25 (33,78 %)	
Уйгур	2 (2,70 %)	0 (0 %)	
Татарин	1 (1,35 %)	1 (1,35 %)	
Украинец	1 (1,35 %)	3 (4,05 %)	
Группа			0,6892
А	13 (17,57 %)	16 (21,62 %)	
В	61 (82,43 %)	58 (78,38 %)	
Семейный статус			0,03887
Женат	69 (93,24 %)	60 (81,08)	
Холост	5 (6,78 %)	14 (18,92)	

Примечание. * – Уровень рассчитан в тесте Мак-Немара; ** – NA – неприменимо.

Таблица 2 – Результаты серологических исследований на хламидии в популяции случаев и контролей

Результат	Случаи (n = 74)	Контроли (n = 74)
Титры IgG к Chl. pneumoniae:		
1:8	21 (28,38 %)	20 (27,03 %)
1:16	7 (9,46 %)	2 (2,70 %)
1:32	13 (17,57 %)	12 (16,22 %)
1:64	11 (14,86 %)	13 (17,57%)
1:128	10 (13,51 %)	14 (18,92 %)
1:256	8 (10,81 %)	9 (12,16 %)
1:512	2 (2,70 %)	2 (2,70 %)
≥ 1:1024	2 (2,70 %)	2 (2,70 %)
Титры IgA к Chl. pneumoniae:		
1:8	30 (40,54 %)	38 (51,35 %)
1:16	10 (13,51 %)	16 (21,62 %)
1:32	7 (9,46 %)	11 (14,86 %)
1:64	13 (17,57 %)	6 (8,11 %)
≥ 1:128	14 (18,92 %)	3 (4,05 %)

В таблице 2 показаны результаты серологических исследований сыворотки на противохламидийные антитела (IgA и IgG).

При интерпретации результатов исследования титр противохламидийных антител класса IgG выше 1:128 и класса IgA – выше 1:64 расценивался как высокий. Из числа 74 наблюдавшихся паци-

ентов 12 (16,22 %) имели высокие титры IgG, а 27 (36,49 %) – IgA.

Для оценки факторов риска развития инфаркта миокарда мы провели полиномиальный логистический регрессионный анализ в среде статистической обработки данных R версии 3.2.2. В качестве объясняющих переменных были представлены возраст, военный статус (группа А – военнослужащие срочной службы, курсанты военно-учебных заведений; группа В – военнослужащие кадра), семейный статус, титры IgG и IgA, гиперхолестеринемия, стресс, систолическое артериальное давление, индекс массы тела, отношение к курению.

Подбор модели с оптимальным количеством предикторов выполнялся с использованием функции STEP среды R.

Установлено, что значимыми факторами риска развития инфаркта миокарда у военнослужащих явились возраст старше 40-х лет, активное курение, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела или ожирение и повышенные титры противохламидийных антител.

У пациента 43-х лет с сочетанием всех факторов риска (1 случай) развился инфаркт миокарда.

Также у одного пациента 46 лет с сочетанием неинфекционных факторов риска, но низкими титрами противохламидийных антител (IgG = 1:64, IgA = 1:32), развился инфаркт миокарда.

Повышение титра противохламидийных IgA может служить независимым предиктором развития инфаркта миокарда (p = 0,000146 для титра 1:64 и выше) (рисунок 1).

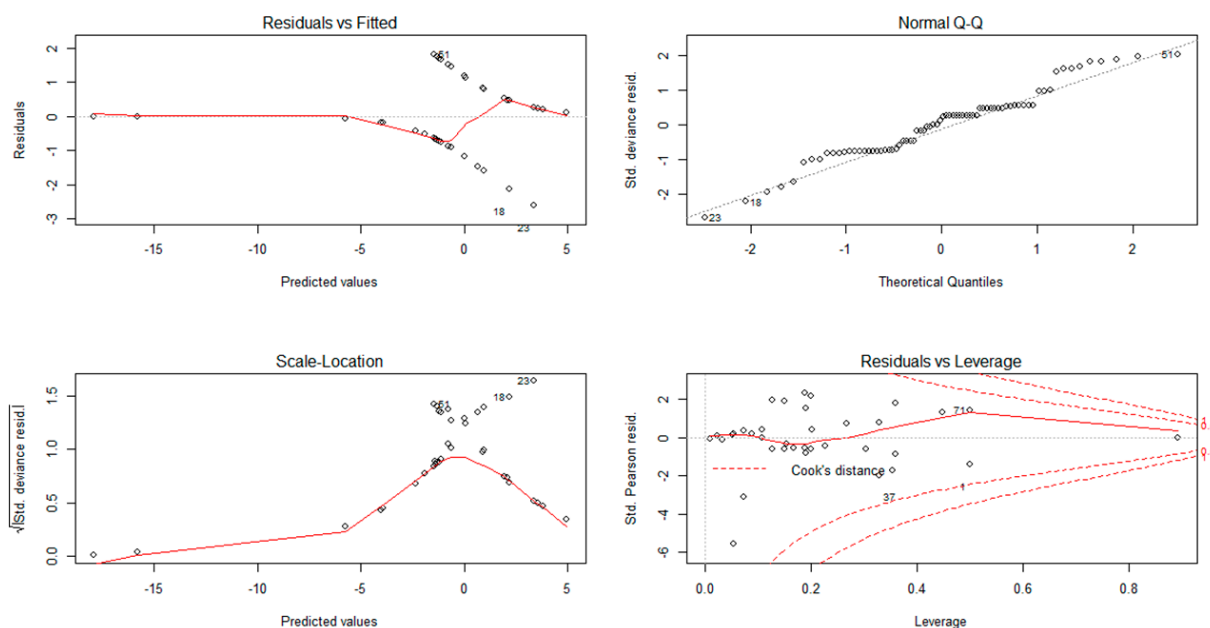


Рисунок 1 – Регрессионная модель влияния титров противохламидийных IgG и IgA на развитие инфаркта миокарда

Таким образом, на репрезентативной выборке мы показали влияние положительной сероконверсии к *Chlamydia pneumoniae* на развитие сердечно-сосудистых нарушений и инфаркта миокарда.

На основании исследований в группах наблюдения и контроля установлено, что положительная сероконверсия является независимым фактором риска.

Литература

1. Osler W. Diseases of the arteries // Modern Medicine: Its Theory and Practice. Ed. W. Osler. Lea & Febiger: Philadelphia, 1908. P. 426–447.
2. Serological evidence of an association of a novel chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction / P. Saikku, M. Leionen, K. Mattila et al. // Lancet. 1988. V. II. P. 983–986.
3. Danesh J., Collins R., Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? // Lancet. 1997. V. 350. P. 430–406.
4. Danesh J., Appleby P. Persistent infection and vascular disease: a systematic review // Expert Opin. Invest. Drugs. 1998. V. 7. P. 691–713.
5. Wong Y.K., Gallagher P.J., Ward M.E. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis // Heart. 1999. V. 81. P. 232–238.
6. Castelli W. Epidemiology of coronary artery disease // Am. J. Med. 1984. V. 76. P. 4–12.
7. De Fraites R.F., Krauss M.R. Attendance and referral patterns in a health promotion program for soldiers // Mil. Med. 1992. V. 157. P. 214–218.