



Viktorija Kēniņa

**Hiperhomocisteinēmijas,
chlamydomphila pneumoniae
un citomegalovīrusa saistība ar
cerebrālu infarktu, tā apakštipiem
un insulta riska faktoriem**

Medicīnas zinātņu doktora grāda iegūšanai
Specialitāte – neiroloģija

Rīga, 2011



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE
NEIROLOĢIJAS UN NEIROĶIRURĢIJAS KATEDRA

Viktorija Kēniņa

Promocijas darbs

HIPERHOMOCISTEINĒMIJAS, *CHLAMYDOPHILA*
PNEUMONIAE UN CITOMEGALOVĪRUSA SAISTĪBA
AR CEREBRĀLU INFARKTU, TĀ APAKŠTIPIEM
UN INSULTA RISKĀ FAKTORIEM.

Medicīnas zinātņu doktora grāda iegūšanai

Specialitāte – neiroloģija

Rīga, 2011

0221007905

Promocijas darbs veikts:

Rīgas Stradiņa universitātē

Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Neuroloģijas klīnikā

Promocijas darba vadītāji:

Rīgas Stradiņa universitātes Neuroloģijas un neiroķirurģijas katedras vadītājs

Dr.med. asoc. profesors Andrejs Millers

Rīgas Stradiņa universitātes Neuroloģijas un neiroķirurģijas katedras

Dr.med. docente Elvīra Smeltere

Promocijas darba zinātniskie konsultanti:

Dr. med. docente Angelika Krūmiņa

Dr. med. profesore Juta Kroiča

Oficiālie recenzenti:

Dr.med. asoc. profesore Ilona Hartmane (RSU)

Dr.med. asoc. profesors Igors Aksiks (LU)

Dr. habil. med. profesore Aija Žileviča (LU)

Promocijas darba aizstāvēšana notiks **2011.gada 18. aprīlī plkst. 15.00**

Rīgas Stradiņa universitātes Internās medicīnas promocijas padomes atklātajā
sēdē RSU Hipokrāta auditorijā, Rīgā, Dzirciema ielā 16.

Ar promocijas darbu var iepazīties Rīgas Stradiņa universitātes bibliotēkā.



Zinātniskais darbs veikts ar Eiropas Sociālā fonda projekta „Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” finansiālu atbalstu.

Satura rādītājs

Satura rādītājs.....	3
Apzīmējumi un saīsinājumi	5
Ievads	7
Tēmas aktualitāte	7
Problēmas nostādne un darba zinātniska novitāte	9
Darba mērķis.....	10
Darba uzdevumi	10
Darba hipotēzes.....	11
Promocijas darba struktūra un autora personīgais ieguldījums	11
Ētiskie aspekti	12
1.Literatūras apskats	13
1.1. Cerebrāls infarkts un tā riska faktori.....	13
1.1.1. Cerebrāla infarkta subtipi un to klasifikācija	13
1.1.2. Cerebrāla infarkta „klasiskie” riska faktori.....	17
1.2. Homocisteīns kā cerebrāla infarkta riska faktors.....	19
1.2.1. Homocisteīna metabolisms un to ietekmējošie faktori	19
1.2.3. Homocisteīns, aterotromboze un insults	23
1.2.4. Homocisteīna diagnostikas un korekcijas iespējas.....	25
1.3. <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> un citomegalovīrusa saistība ar cerebrālu infarktu	27
1.3.1. Infekcija, aterotromboze un insults	27
1.3.2. <i>C.pneumoniae</i> dzīves cikls un epidemioloģisks raksturojums.....	33
1.3.3. <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> diagnostikas un ārstēšanas iespējas...	36
1.3.4. Citomegalovīrusa struktūra un epidemioloģisks raksturojums	38
1.3.5. CMV diagnostikas un ārstēšanas iespējas.....	41
2. Materiāli un metodes.....	44
2.1. Klīniskā daļa	44
2.1.1. Pacientu un kontroles grupas atlase	44

2.1.2. Pacientu grupas iekļaušanas un izkļaušanas kritēriji.....	47
2.1.3. Kontrolgrupas iekļaušanas un izkļaušanas kritēriji	48
2.1.4. Pētījuma grupas pacientu anketas raksturojums.....	48
2.2. Laboratorisko izmeklējumu daļa.....	52
2.3. Datu statistiskā analīze.....	52
3. Rezultāti un to analīze.....	53
3.1. Hiperhomocisteinēmija kā cerebrāla infarkta riska faktors	57
3.1.1. Klīniskais raksturojums.....	57
3.1.2. Hiperhomocisteinēmijas sastopamība pacientiem ar dažādu cerebrāla infarkta subtipiem.....	60
3.1.3. Hiperhomocisteinēmija un citi cerebrāla infarkta riska faktori.....	61
3.2. <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> un Citomegalovīrusa seroprevalences saistība ar cerebrālu infarktu	63
3.2.1. IgG pret <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> sastopamība pacientiem ar cerebrālu infarktu un kontrolgrupā	63
3.2.2. IgG pret <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> sastopamība pacientiem ar dažādu cerebrāla infarkta subtipu	64
3.2.3. <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> seroprevalences saistība ar cerebrāla infarkta riska faktoriem	66
3.2.4. Ig G pret CMV sastopamība pacientiem ar cerebrālu infarktu	69
3.2.5. Ig G pret CMV sastopamība pacientiem ar dažādu cerebrāla infarkta subtipu.....	69
3.2.6. CMV seroprevalences saistība ar citiem cerebrāla infarkta riskā faktoriem	70
Diskusija	72
Pateicības	82
Literatūra.....	83
Publikācijas	99
Pielikums (anketa)	101

Apzīmējumi un saīsinājumi

Saīsinājums	Skaidrojums angļu valodā	Skaidrojums latviešu valodā
χ^2	Chi-square test value	Hi-kvadrāta testa vērtība
ABL	High –density lipoprotein	Augsta blīvuma lipoproteīns
ANOVA	Analysis Of Variance	Dispersijas analīze
<i>C.pneumoniae</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	-
Cbl	Cobalamin	Kobalamīns
CBS	Cystathionine β -synthase	Cistationīna β -sintetāze
CD	Diabetes mellitus	Cukura diabēts
CH3-	Methyl-	Metil grupa
CI	Cerebral infarction	Cerebrāls infarkts
CMV	Cytomegalovirus	Citomegalovīruss
CT	Computerised Tomography	Datortomogrāfija
df	Degree of freedom	Brīvības pakāpe
EB	Elementar body	Elementārķermenīši
EHO KG	Echocardiography	Ehokardiogrāfija
ELISA	Enzyme ImmunoAssay	Enzimātiskā imūnfermentatīvā analīze
F	Fisher value	Faktiskā Fišera vērtība
Hcy	Homocysteine	Homocisteīns
HSV	herpes symplex virus	Herpes simplex vīruss
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule	Intracelulāra adhēzijas molekula
IgG	Immunoglobulin Class G	Imūnglobulīni G
IGM	Immunoglobulin Class M	Imūnglobulīni M
KE	Cardioembolsms	Kardioembolija
KH	-	Kopējais holesterīns
KSS	Coronary heart disease	Koronārā sirds slimība
Lp	Lipoprotein	Lipoproteīns

MPC-1	monocyte chemotactic protein	Monocītu hemostakses proteīns
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Magnētiskās rezonanses izmeklējums
NF-kB	Nuclear Factor Kappa Beta	-
NO	Nitric oxide	Slāpekļa oksīds
PCR	Polymerase Chain Reaction	Polimerāzes ķēdes reakcija
PDAY	Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth	Aterosklerozes patobioloģiskie faktori jauniem cilvēkiem
RB	Reticular body	Retikulārķermenīši
SAH	S-adenosylhomocysteine	S-adenozīlhomocisteīns
SAM	S-adenosylmethionine	S-adenozilmetionīns
SPSS	Statistical package for the social sciences	Statistiskā pakete sociālām zinātnēm
<i>t</i>	<i>t</i> -test value	<i>t</i> -testa faktiskā vērtība
TG	Triglycerides	Triglicerīdi
THFI	Tetrahydrofolate	Tetrahidrofolāts
TI 95%	Confidential Interval of 95%	95% ticamības intervāls
TOAST	Trial Of Org 10172 In Acute Stroke Treatment	Pētījums Org 10172 akūta insulta ārstēšanā
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule	Asinsvadu šūnu adhēzijas molekula
ZBL	Low-density lipoprotein	Zema blīvuma lipoproteīns

Ievads

Tēmas aktualitāte

Jebkuru slimību vislabāk raksturo trīs rādītāji, kas atspoguļo slimības būtību - saslimstības biežums, invaliditāte un mirstība. Cerebrālam infarktam šie rādītāji turpina saglabāties neapmierinoši, lai gan ir daudz nozīmīgu sasniegumu insulta ārstēšanā un profilakses jautājumos. Katru gadu ar insultu saslimst 15 milj. cilvēku (Pasaules Veselības Organizācija, 2005). Tas ir viens no galvenajiem mirstības, demences un invaliditātes cēloņiem pasaulē (1; 2). Nespēja pēc pārciesta insulta ir daudz būtiskāka problēma, nekā mirstība, jo veido nozīmīgas papildus izmaksas veselības un sociālās aprūpes budžetos un bieži vien izolē pacientu no sabiedrības.

Kā viens no iespējamajiem šīs problēmas risinājumiem varētu būt efektīva un daudzpusīga profilakse, kura ir vērsta uz riska faktoru korekciju. Vadošais cerebrāla infarkta iemesls ir aterotromboze, kas var būt nozīmīga 50% cerebrāla infarkta gadījumu (3; 4; 5). Liela daļa pētījumu ir veltīti aterosklerozei un aterotrombotiska insulta riska faktoriem. Labi zināmi ir klasiskie (vecie) modificējamie riska faktori – arteriālā hipertensija, diabēts, dislipidēmija, adipozitāte un mazkustīgs dzīves veids, smēķēšana un pārmērīga alkohola lietošana. Kaut gan daudzi no iepriekšminētajiem riska faktoriem šodien ir pietiekami izpētīti, un ir iespējams panākt to apmierinošu kontroli, insultu incidencei nav tendences mazināties. Tas dod pamatu domāt, ka vēl ne visi insulta riska faktori ir identificēti, un, līdz ar to, mums ne vienmēr ir pieejama efektīva un mērķtiecīga profilakse. Mēs arī nevaram precīzi pateikt, kurš no riska faktoriem ir aterosklerozes procesa izsauce, bet kurš tikai stimulē tās progresiju. Tāpat nav skaidrs, kāpēc dažiem insulta pacientiem nekonstatē nevienu no zināmajiem riska faktoriem. Uz šiem jautājumiem vēl ir jārod atbildes.

Hiperhomocisteinēmija un infekcija ir relatīvi „jauni” cerebrālā infarkta riska faktori. Lai gan hiperhomocisteinēmija šodien ir izdalīta kā cerebrāla infarkta riska faktors, ir daži pētījumi, kuri neapstiprina saistību starp homocisteīnu un išēmisku insultu ([6; 7). Nav skaidrs, vai paaugstināts homocisteīns ir nozīmīgs riska faktors visiem insulta subtipiem, vai pavadoša KSS norāda uz smagāku hiperhomocisteinēmiju, vai pastāv korelācijas starp homocisteīnu un citiem insulta riska faktoriem. Atšķirībā no homocisteīna, infekcija ir mazāk pētīts cerebrāla infarkta riska faktors, kuru saista ar endotēlija disfunkciju un lipīdu metabolisma traucējumiem (8). Dažādas infekcijas ir izplatītas populācijā, kas, no vienas puses neļauj nosaukt to par specifisku riska faktoru, bet tomēr neizslēdz tās nozīmi kombinācijā ar citiem riska faktoriem (piem., cukura diabētu). Nav skaidrs, vai saskarsme ar infekciju inducē aterosklerozes sākumu vai tikai stimulē slimības progresēšanu. Pētot slimnieku grupas un meklējot klīniskus pierādījumus infekcijas teorijai, stingrākas korelācijas starp kādu mikroorganismu un aterosklerozi vairāk iezīmējās pacientiem ar kardiovaskulārām problēmām. Insulta pacientiem, atšķirība no kardiovaskulāriem, raksturīga etioloģisko faktoru daudzveidība.

Visā pasaulē šodien turpinās pētījumi, kuri ļaus atbildēt uz neskaidriem jautājumiem, un ļaus atrast efektīvus profilakses pasākumus, lai kontrolētu nozīmīgus insulta riska faktoros.

Problēmas nostādne un darba zinātniska novitāte

Latvijā no insulta (išēmiska un hemorāģiska) katru gadu mirst 230/100 000 cilvēku vecumā no 35 līdz 74 gadiem, kas ir viens no sliktākajiem rādītājiem Eiropā (9). Cerebrāla infarkta incidence Latvijā, ņemot vērā tikai hospitalizēto pacientu skaitu, 2004. gadā sastādīja 284/100000 iedzīvotāju, kas salīdzinot ar Eiropas valstīm ir augsts rādītājs (10). Tāpēc jautājums par insulta biežuma samazināšanos šodien ir tik aktuāls. Insulta riska faktoru identifikācija, apzināšanās un to mijiedarbības analīze var būtiski uzlabot CI profilaksi un ir viens no galvenajiem virzieniem cīņā ar insultu visā pasaulē. Līdz šim Latvijā ir pētīti galvenokārt „klasiskie” cerebrāla infarkta riska faktori (10). Tomēr literatūrā arvien biežāk parādās ziņojumi, ka, neskatoties uz „klasisko” modificējamo riska faktoru ārstēšanu un pietiekoši labu kontroli, insultu skaitam un mirstības rādītājiem nav tendence mazināties. Līdz ar to pasaulē meklē un izziņ jaunus CI riska faktorus, kas izolēti vai kombinācijā ar „klasiskajiem” riska faktoriem var dot atbildi uz insulta efektīvas profilakses jautājumiem.

Ņemot vērā insulta biežuma, mirstības un invaliditātes rādītājus mūsu valstī, pētījums par CI „jauniem” riska faktoriem ir viens no prioritāriem pētījuma virzieniem arī Latvijā. Analizējot hiperhomocisteinēmiju un literatūrā visbiežāk, saistībā ar insultu, minētos infekcijas aģentus - *Chlamydomphila pneumoniae* un citomegalovīrusa seroprevalenci, mēs veicām pirmo soli CI „jauno” riska faktoru izpētē. Šādu riska faktoru analīze CI pacientiem Latvijā tika veikta pirmo reizi.

Darba mērķis

Noskaidrot hiperhomocisteinēmiju un mikroorganismu (*C. pneumoniae* un CMV) seroprevalences saistību ar cerebrālu infarktu, tā apakštipiem un citiem insulta riska faktoriem, lai papildinātu datus par insulta riska faktoru sastopamību un pilnveidotu cerebrāla infarkta sekundāro profilaksi pacientiem Latvijā.

Darba uzdevumi

1. Noteikt hiperhomocisteinēmijas sastopamības biežumu un vidējo homocisteīna līmeni cerebrāla infarkta pacientiem un kontrolgrupai, hiperhomocisteinēmijas saistību ar dažādiem cerebrāla infarkta subtipiem un citiem insulta riska faktoriem.
2. Noteikt IgG antivielu sastopamības biežumu pret *C. pneumoniae* cerebrāla infarkta pacientiem un kontrolgrupai, mikroorganisma seroprevalences saistību ar dažādiem cerebrāla infarkta subtipiem un citiem insulta riska faktoriem.
3. Noteikt IgG antivielu sastopamības biežumu pret CMV cerebrāla infarkta pacientiem un kontrolgrupai, CMV seroprevalences saistību ar dažādiem CI subtipiem un citiem insulta riska faktoriem.
4. Novērtēt homocisteīna un IgG pret *C.pneumoniae* un CMV noteikšanas nepieciešamību klīniskajā praksē.

Darba hipotēzes

Hiperhomocisteinēmija ir nozīmīgs insulta riska faktors, ar sastopamības prevalenci aterotrombotiskās ģenēzes cerebrāla infarkta grupā.

C. pneumoniae un CMV seroprevalence ir biežāk sastopama cerebrāla infarkta pacientiem salīdzinot ar kontrolgrupu, īpaši aterotrombotiskā CI apakšgrupā.

Hiperhomocisteinēmijai un IgG antivielām pret *C.pneumoniae* un CMV ir korelācija ar citiem cerebrāla infarkta riska faktoriem, kuri, iespējams, potencē to darbību.

Homocisteīna līmeņa noteikšana var būt rekomendēta kā rutīnas izmeklējums CI pacientiem ar nolūku pilnveidot insulta sekundāro profilaksi. Nepieciešami tālākie pētījumi, kuri ļautu noskaidrot mikroorganismu seroprevalences noteikšanas nepieciešamību klīniskajā praksē.

Promocijas darba struktūra un autora personīgais ieguldījums

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā. Promocijas darba sadaļas: ievads, literatūras apskats, materiāli un metodes, rezultāti, diskusija, secinājumi un izmantotā literatūra. Zinātniskais darbs sastāv no 105 lpp., to skaitā 23 tabulas un 26 attēli.

Autore patstāvīgi izstrādājusi insulta pacientu datu bāzi, iepriekš aizpildot speciāli izstrādātu anketu, apkopojusi, sistematizējusi un analizējusi pacientu klīniskos datus, izmantojot medicīnisko dokumentāciju un informāciju iegūtu no pētījuma dalībniekiem un to radniekiem. Izmantojot duplexās skenēšanas metodi, autore medicīniski vērtējusi brahiocefālos asinsvadus, kā arī piedalījies pētījumā iesaistīto pacientu ārstēšanas procesā.

Ētiskie aspekti

Promocijas darba veikšanai tika saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas piekrišana. Darbā tika izmantoti standarta laboratoriskie izmeklējumi, kurus iespējams veikt P. Stradiņa KUS laboratorijā.

1.Literatūras apskats

1.1. Cerebrāls infarkts un tā riska faktori

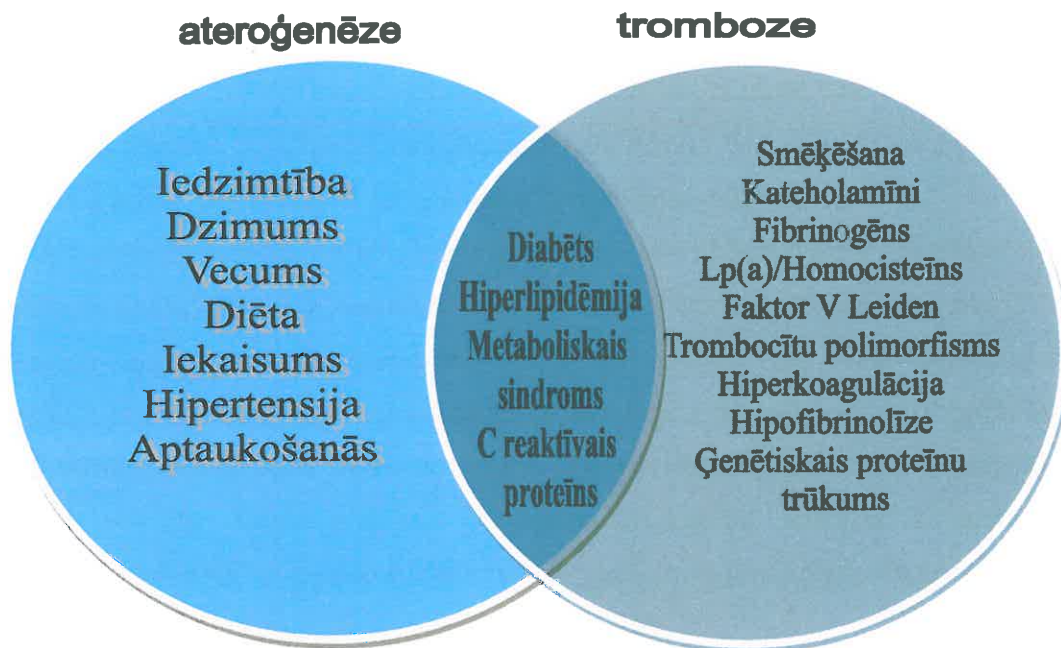
1.1.1. Cerebrāla infarkta subtipi un to klasifikācija

Saskaņā ar Eiropas Insulta Organizācijas definīciju, cerebrāls infarkts ir fokālas asinsvada oklūzijas sekas, kuras rezultātā tiek pārtraukta skābekļa un glikozes piegāde smadzeņu audiem, kas savukārt izraisa metabolisko procesu redukciju attiecīga asinsvada apasiņošanas teritorijā. Cerebrāls infarkts sastāda 75% no visiem insultu veidiem. Tam izšķir vairākus subtipus, atkarībā no insulta attīstības mehānisma. Cerebrāla infarkta subtipa noteikšana ir svarīga klīniskajā praksē, jo no tā ir atkarīga slimības prognoze, iznākums un terapijas taktika. Ne vienmēr cerebrāla infarkta subtipu klīniski var precīzi noteikt. Tāpēc šodien cerebrāla infarkta subtipu noteikšanai izmanto TOAST (*Trial Of Org 10172 In Acute Stroke Treatment*) kritērijus (16). Pēc TOAST kritēriju sistēmas izšķir 5 CI subtipus: 1) aterotrombotisks CI saistībā ar lielo asinsvadu slimību, 2) kardioembolisks CI 3) CI saistībā ar sīko asinsvadu saslimšanu (lakunārs), 4) CI saistībā ar citu patoloģiju un 5) neprecizētās ģenēzes CI. Diagnozes pamatā ir klīniskā aina, izmeklējumu rezultāti (CT/MR, Eho KG u.c. laboratorisko analīžu rezultāti). (sk.1.tabula) Pie neprecizētas etioloģijas CI grupas pieder visi insulti ar diviem vai vairākiem iespējamiem CI iemesliem, negatīviem vai nepilnīgiem izmeklējumu rezultātiem.

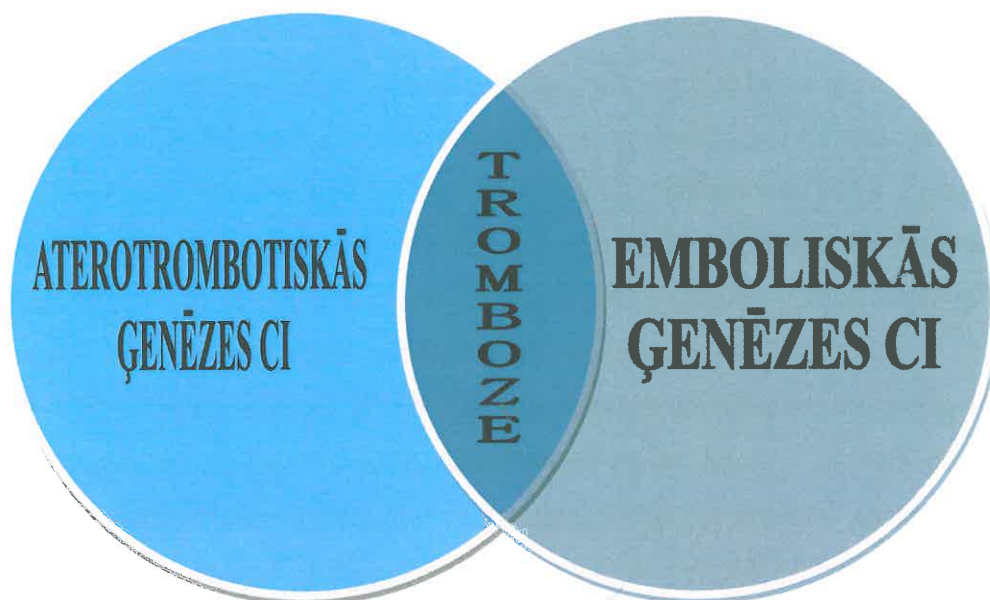
1. tabula. TOAST kritēriji (adaptēts no Adams HP *et al.* Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993; 24: 35–41.)

KRITĒRIJI	CI subtips			
	Lielo asinsvadu ateroskleroze	Kardioembolija	Sīko asinsvadu oklūzija	Citu etioloģiju CI
KLĪNISKIE				
kortikāla vai cerebellāra disfunkcija	+	+	-	+/-
lakunārs sindroms	-	-	+	+/-
RADIOLOĢISKIE				
kortikāls, cerebellārs, stumbra vai subkortikāls infarkts > 1,5cm	+	+	-	+/-
subkortikāls vai stumbra infarkts < 1,5cm	-	-	+/-	+/-
TESTU REZULTĀTI				
ekstrakraniālo karotīdo artēriju stenoze (>50%)	+	-	-	-
kardioembolijas avots	-	+	-	-
laboratorisko analīžu novirzes	-	-	-	+

Aterotrombotiskie un emboliskie insulti ir biežāk sastopamie cerebrāla infarkta subtipi, kuri kopā veido apmēram 85% no visiem insultiem (11). Trombotiskie CI ir biežāk sastopami nekā emboliskie. Trombu avots parasti ir aterosklerotiski bojāts asinsvads. Rupturējot aterosklerotiskai pangai, subendoteliālais kolagēns nonāk asins plūsmā (12). Asinīs cirkulējošie trombocīti pēc kontakta ar kolagēnu kļūst aktivēti. Savukārt, aktivēta trombocītu virsma katalizē virkni koagulācijas reakciju, kā rezultātā veidojas trombi (13). Embolisko insultu gadījumā biežākais embolu avots ir sirds, tādā gadījumā runā par kardioemboliju (KE). Viens no būtiskajiem KE noteicošiem faktoriem ir mirdzaritmija. Cits embolu avots var būt iekšējā miega artērija. Emboli var atrauties no ateromas, kura stenozē miega artēriju, izsaucot arterioarteriālu emboliju. Tāpēc var teikt, ka daļa no emboliskiem CI ir arteriālas aterotrombozes rezultāts. Līdz ar to tromboze bieži vien ir etioloģiski dažādu CI infarkta veidu kopējais moments. (sk. 1.un 2.attēlu) (14). Emboli visbiežāk nosprosto vidējo cerebrālo artēriju vai tās zarus (80%), daudz retāk - mugurējo cerebrālo (10%) un vertebrālo (10%) artēriju (15).



1. attēls. Aterotrombozes riska faktori



2. attēls. Tromboze kā kopējais etioloģiskais moments

1.1.2. Cerebrāla infarkta „klasiskie” riska faktori

Daudzie riska faktori šodien tiek saistīti ar cerebrālu infarktu. Visbiežāk cerebrāla infarkta riska faktorus klasificē kā modificējamus un nemodificējamus. Nosacīti tos var iedalīt „klasiskajos” jeb „vecajos” un „jaunajos” (mūsdienu) riska faktoros.

Arteriālā hipertensija (AH) ir viens no galvenajiem „klasiskajiem” un pietiekami labi pētītiem modificējamiem cerebrāla infarkta riska faktoriem. Ir pierādīta arteriālās hipertensijas loma gan aterosklerotiskās makroangiopātijas, gan mikroangiopātijas attīstībā (17; 18). Arteriālai hipertensijai kā riska faktoram, ir svarīga loma visu cerebrāla infarkta subtipu patoģenēzē. 60% no visiem CI pacientiem anamnēzē ir arteriāla hipertensija (19; 20). Veicot pētījumu CI pacientiem Latvijā, izrādījās, ka arteriālā hipertensija ir visbiežāk sastopamais riska faktors gan pirmreizējam, gan atkārtotam CI, bez būtiskas atšķirības starp subtipu grupām kopumā (10)

Cukura diabēts (CD) ir pierādīts un modificējams insulta riska faktors. Prospektīvajos pētījumos ir noteikts, ka, atkarībā no populācijas tipa, pacientiem ar cukura diabētu insulta risks ir no 1,5 līdz pat 3 reizēm lielāks (21). Apmēram 75% līdz 90% CI pacientu ir ar 2. tipa cukura diabētu. Ir pierādīta cukura diabēta (tāpat kā arteriālas hipertensijas) loma aterosklerotiskās mikroangiopātijas un makroangiopātijas attīstībā (22; 23; 24), kaut gan mikroangiopātijas ar endotēlija proliferāciju un hialinozi intraparenhimatozajos asinsvados ir tipiskāka CD pacientiem nekā lielo asinsvadu bojājums. (25) Kā prospektīvajos, tā arī retrospektīvajos pētījumos ir pierādīts, ka pacientiem ar CD un CI ir augstāki mirstības rādītāji, ilgāks atveseļošanās periods un smagāka nespējas pakāpe pēc cerebrovaskulāra notikuma (26, 27).

20. gadsimta sākumā pirmo reizi zinātniskajā literatūrā ziņots par saistību starp aterosklerozi un smēķēšanu (28). *Flamindham Heart Study* - pirmais pētījums, kas noteica sakarību starp smēķēšanu un CI tipu. Pētījuma rezultāti apstiprināja, ka CI relatīvais risks „smagi” smēķējošam cilvēkam (>40 cigarešu/ dienā) ir divreiz lielāks nekā „viegli” smēķējošam (< 10 cigarešu/ dienā) (29). 25% insulta pacientu smēķēšana ir kā riska faktors un trīskārši palielina CI risku (30). Turklāt pieaug visu CI subtipu risks.

Aortas ateroma ≥ 4 mm diametrā ir neatkarīgs pirmreizēja un atkārtota infarkta riska faktors (31). Pētījumā *Atherosclerosis Risk in Communities study* (32) KSS ir



izdalīts kā riska faktors nelakunāriem infarktiem (5-6%) un kardioemboliskiem infarktiem (5-8%). CI risks palielinās proporcionāli pangu skaitam karotīdās artērijās kombinācijā ar citiem kardiovaskulāriem riska faktoriem (33).

Priekškambaru mirdzēšana ir pierādīts un neatkarīgs CI riska faktors. Viens no sešiem insultiem notiek pacientiem ar ātriju fibrilāciju (ĀF) (34). ĀF ir noteikts kā riska faktors ne tikai KE insulta subtipam, bet arī kombinācijā ar KSS un pacienta vecumu. ĀF ir svarīga loma arī aterotrombotiska CI attīstībā (35). Veicot retrospektīvo pētījumu Latvijas populācijai, tika noskaidrots, ka ĀF ir vadošais kardioembolisko insultu riska faktors, un to novēro 28,4% pirmreizēja un 35,3% atkārtota cerebrāla infarkta pacientu grupās (10).

Indivīda vecums, dzimums un rase, savukārt, tiek uzskatīti par nemodificējamiem riska faktoriem. Divām trešdaļām pacientu insults attīstās pēc 65 gadu vecuma, kā arī mirstība tieši korelē ar pacienta vecumu. Aterotrombotiskie insulti biežāk sastopami pacientiem vecuma grupā no 45 līdz 70 gadiem, bet kardioemboliskie – pacientiem virs 70 gadu vecuma (36). Vīriešiem CI risks ir pārliecinoši augstāks nekā sievietēm. Vīriešiem ir lielāka predispozīcija aterotrombotiskajam insulta subtipam, salīdzinot ar sieviešu grupu (66,2%), turpretī vīriešiem ir nedaudz zemāks kardioembolisku CI risks (49,9%) (36).

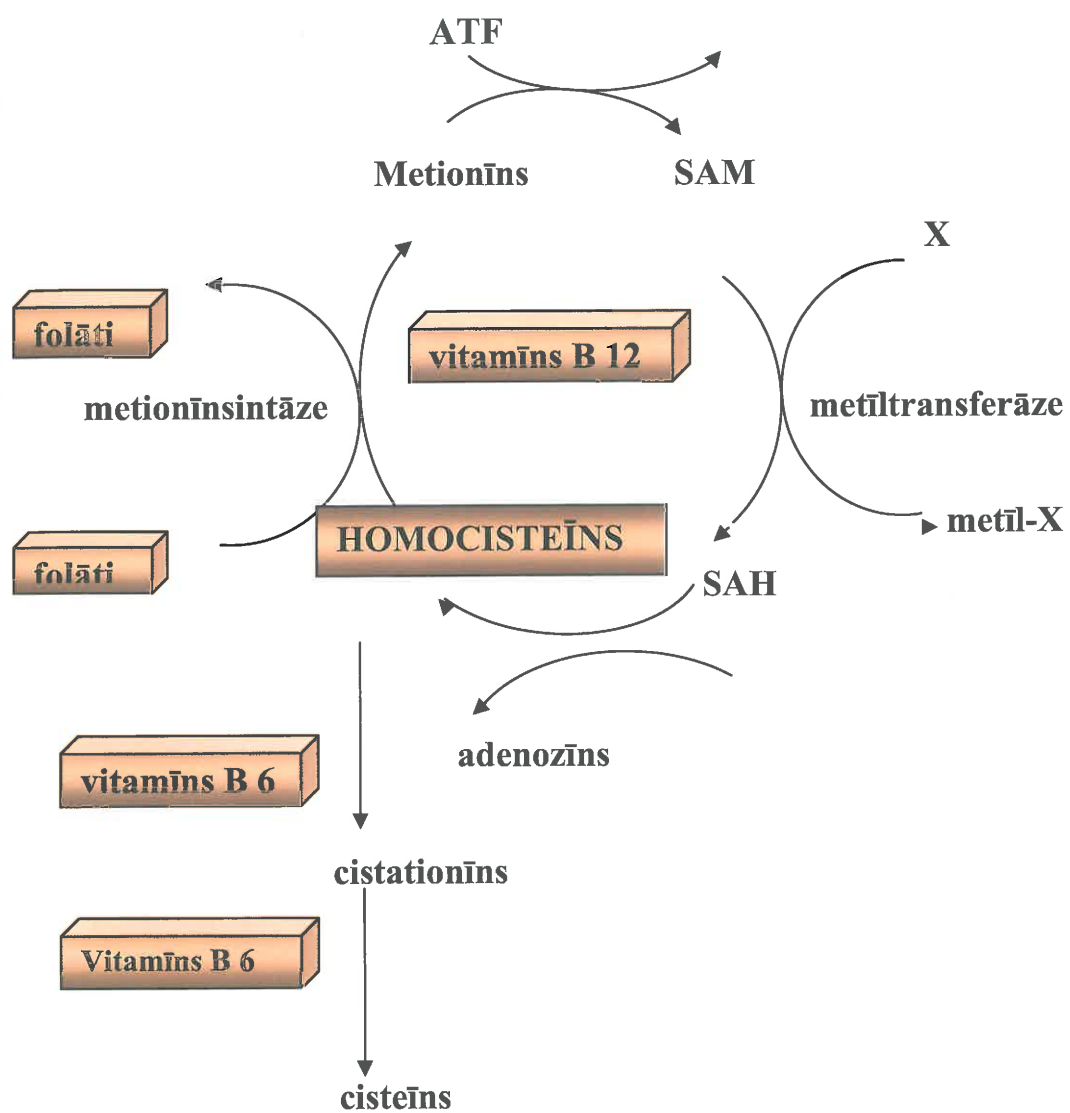
Lai gan CI riska faktoriem veltīti plaši pētījumi, šodien turpinās jau pētīto un pierādīto riska faktoru analīze, un arvien vairāk uzmanības tiek pievērsts relatīvi "jauniem" un maz pētītiem riska faktoriem.

1.2. Homocisteīns kā cerebrāla infarkta riska faktors

1.2.1. Homocisteīna metabolisms un to ietekmējošie faktori

Bucs (*Butz*) un di Viņo (*du Vigneaud*) 1932. gadā pirmo reizi aprakstīja homocisteīnu, kas deva pamatu virknei zinātnisku pētījumu, kas veltīti hiperhomocisteinēmijas problēmai. 1962. gadā homocisteīns tika atrasts mentāli retardēto bērnu urīnā (37), bet dažus gadus vēlāk tika aprakstīts cistationīna β -sintāzes ģenētisks defekts kā homocistinūrijas iemesls (38). Pacienti ar minēto ģenētisko defektu konstatēja augstu homocisteīna līmeni asinīs, agrīnu aterosklerozi un biežu trombembolismu (39). 1969. gadā Makalijs (*Mc Cully*) aprakstīja homocistinūrijas pacientu patoloģisko atradi: asinsvadu gludās muskulatūras šūnu proliferāciju, progresējošu arteriālu stenozi un hemostatiskās izmaiņas. Pacienti ar homocistinūriju un ģenētisko defektu parasti novēro izteiktu homocisteīna līmeņa pieaugumu, bet arī mērens homocisteīna un tā metabolītu koncentrācijas pieaugums plazmā atzīts kā neatkarīgs išēmiska insulta un citu aterosklerotisko vaskulāro slimību riska faktors (40; 41; 42). Epidemioloģiskajos populācijas pētījumos ir pierādīta saistība starp vidēji paaugstināto homocisteīna līmeni un grūtniecības komplikācijām, dažām neiropsihiatriskām slimībām un iedzimtām anomālijām.

Homocisteīns ir metionīna vielmaiņas ķēdes starpposms. Plazmā homocisteīns sastopams četrās formās: cirkulējošais brīvais tiols (1%) ar plazmas proteīnu, albumīnu saistītie disulfīdi (70–80%) un homocisteīna jauktais disulfīds (20–30%). Ar terminu *totālais homocisteīns* (tHcy) apzīmē visu šo formu kombināciju. Organismā homocisteīns metabolizējas divos veidos: remetilējoties un transfurējoties. Remetilēšanas procesā homocisteīns iegūst metilgrupu. Šo reakciju katalizē metionīnsintāze, kura ir atkarīga no kobalamīna (B12 vitamīna), kā kofaktora, un no folijskābes, kā kosubstrāta. Ja novēro metionīna pārprodukciju vai ir nepieciešamība pēc cisteīna, ieslēdzas transfurēšanas metabolisma ceļš. Homocisteīna un serīna kondensācijas rezultātā veidojas cistetionīns. Šo reakciju katalizē B6 vitamīnu atkarīgais enzīms – cistationīn β -sintāze. (sk.3.att.)



3. attēls. **Homocisteīna metabolisms** (Adaptēts no *Linus Pauling Institute*)

Enzīmu defekts, vitamīnu deficīts, slimības un medikamenti var ietekmēt homocisteīna metabolisma procesu un mainīt tā līmeni. (sk.4. attēlu)



4. attēls. Homocisteīna līmeni ietekmējoši faktori

(Adaptēts no C.Bolander-Gouaille, T. Bottiglieri „Homocysteine related vitamins and neuropsychiatric Disorders”2007, p.61)

Tomēr ne visi faktori vienādi ietekmē homocisteīna līmeni. Dažu medikamentu, klīnisko stāvokļu un ģenētisko faktoru ietekme apskatīta 2. tabulā.

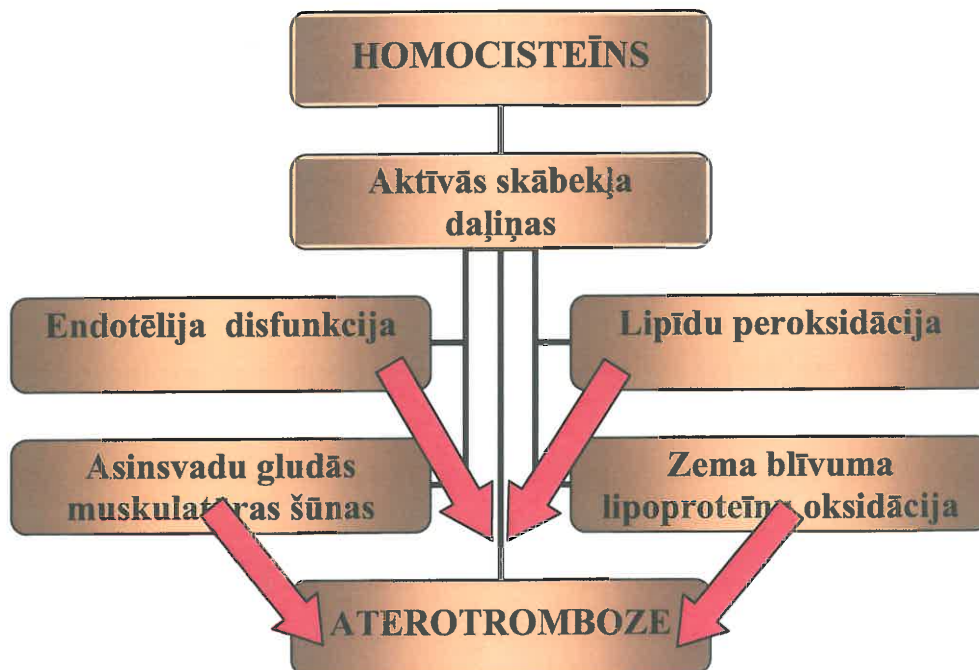
2. tabula. **Dažādu faktoru ietekme uz homocisteīna līmeni** (Adaptēts no C.Bolander-Gouaille, T. Bottiglieri „Homocysteine related vitamins and neuropsychiatric Disorders”2007, p.164)

Faktors	Efekts
Ģenētiskie faktori - homozigotu cistationīnβ-sintāzes defekts - homozigotu metilentetrahidrofolāta reduktāzes defekts - kobalamīna mutācijas - Dauna sindroms	izteikta hiperhomocisteinēmija izteikta hiperhomocisteinēmija izteikta hiperhomocisteinēmija pazemināts homocisteīna līmenis
Fizioloģiskie faktori - vecums - dzimums - nieru funkcijas traucējumi	viegla hiperhomocisteinēmija viegla hiperhomocisteinēmija viegla hiperhomocisteinēmija
Dzīvesveids - vitamīnu lietošana - smēķēšana - kafijas pārmērīga lietošana - etanola pārmērīga lietošana - fiziskā aktivitāte	pazemināts homocisteīna līmenis viegla hiperhomocisteinēmija viegla hiperhomocisteinēmija viegla hiperhomocisteinēmija pazemināts homocisteīna līmenis
Klīniskie stāvokļi - folātu, B ₁₂ , B ₆ deficīts - nieru nepietiekamība - hipotireoidisms	vidēja hiperhomocisteinēmija vidēja hiperhomocisteinēmija viegla hiperhomocisteinēmija
Medikamenti - folātu antagonisti (methotrexate) - pretepilepsijas medikamenti - kontracepcijas līdzekļi - aminoskābe (acetylcysteine)	viegla hiperhomocisteinēmija viegla hiperhomocisteinēmija pazemināts homocisteīna līmenis pazemināts homocisteīna līmenis

Normālas tHcy līmeņa robežas ir noteiktas, izmeklējot homocisteīna koncentrāciju vispārējā populācijā, līdzīgi kā citiem cerebrovaskulāriem riska faktoriem, tādiem kā AH vai hiperholesterinēmija. Par normu tiek uzskatīts homocisteīna līmenis robežās no 5 līdz 15 $\mu\text{mol/l}$, homocisteīna līmenis no 16 līdz 30 $\mu\text{mol/l}$ tiek uzskatīts par vieglu hiperhomocisteinēmiju, no 31 līdz 100 $\mu\text{mol/l}$ - par vidēju, bet homocisteīna koncentrācija virs 100 $\mu\text{mol/l}$ - par smagu hiperhomocisteinēmiju (43; 44; 45).

1.2.3. Homocisteīns, aterotromboze un insults

Nebojātiem asinsvada endotēlija audiem piemīt vairākas īpašības, kas dabīgā veidā pasargā cilvēku no aterotrombozes un tās sekām. Pirmā no tām ir asinsvadu tonusa kontrole, kuru endotēlijs nodrošina, uzturot vazoaktīvo mediatoru bilanci. Viens no svarīgākajiem mediatoriem šajā procesā ir slāpekļa oksīds (NO) (46). NO sintezējas, l-arginīnam konvertējoties par l-citrulīnu, tas nodrošina vazodilatācijas efektu, nepieļaujot asinsvadu gludās muskulatūras spazmas. NO potencē arī endotēlija antitrombotisko funkciju, inhibējot trombocītu agregāciju, leikocītu adhēziju, monocītu hemotaksi un gludās muskulatūras šūnu proliferāciju. Pacientiem ar aterotrombozes klīnisko manifestāciju NO bioaktivitāte ir ievērojami samazināta (47). Cita svarīga endotēlija funkcija ir tromborezistence, kuai ir mehāniskās barjeras loma. Nebojāts endotēlijs mehāniski neļauj saskarties asins elementiem ar subendoteliāliem komponentiem (fon Villebranda (*von Willebrand*) faktoru, fibronektīnu un kolagēnu), kuri provocē trombocītu adhēziju un agregāciju. Hiperhomocisteinēmija traucē endotēlija funkcijas dažādos līmeņos, samazinot NO sintēzi, palielinot asinsvadu oksidatīvo bojājumu, stimulējot asinsvadu gludās muskulatūras šūnu proliferāciju (48). Homocisteīns arī palielina audu faktora ekspresiju, samazina heparansulfāta un trombomodulīna produkciju, kas izmaina endotēlija antitrombotisko funkciju un veicina trombozi (sk. 4.attēlu).



4. attēls. **Homocisteīns un aterotromboze**

(Adaptēts no Scott M. Grundy „Atlas of atherosclerosis” 2005, p.7)

Vairāki pētījumi, kuri veltīti hiperhomocisteinēmijai, kā agrīnas aterosklerozes riska faktoram, demonstrēja tipiskās izmaiņas asinsvados – fibrozās pangas, iekšējās elastīgās membrānas bojājumu (49). Eksperimentālajos pētījumos ir pierādīta homocisteīna negatīvā ietekme uz asinsvadu endotēlija šūnām, ietekmējot NO un koagulāciju (50; 51).

Hiperhomocisteinēmija sastopama mazāk nekā 5% personu no populācijas kopumā un ap 50% insulta pacientu (52). Apmēram 30% insulta pacientu homocisteīna līmenis plazmā ir 1,5 reizes augstāks nekā atbilstoša vecuma un dzimuma veselīem indivīdiem (53). Insulta pacientiem ar hiperhomocisteinēmiju daudz biežāk konstatē pavadošu cerebrālu mikroangiopātiju un multiplus infarktus nekā pacientiem ar normālu homocisteīna līmeni (54). To var izskaidrot ar β -amiloīda piedalīšanos homocisteīna neirotoksiskajos procesos (55). Ticama saistība starp homocisteīnu un išēmisko insultu tika konstatēta 5 prospektīvos pētījumos (41; 42; 56; 57; 58), bet netika konstatēta divos prospektīvos pētījumos (59; 60). Saistība starp homocisteīnu un citiem insulta riska

faktoriem, tādiem kā diabēts un hipertensija, ir pietiekami vāja, un, līdz ar to, paaugstināto plazmas homocisteīnu uzskata par neatkarīgu insulta riska faktoru (56; 61) Hiperhomocisteinēmija ietekmē arī *intima-media* kompleksa biezumu karotīdajos asinsvados. Tā, asimptomātiskiem pacientiem ar vidēji paaugstinātu homocisteīna līmeni, *intima-media* kompleksa biezums ir lielāks nekā pacientiem ar normālu homocisteīna līmeni (62).

1.2.4. Homocisteīna diagnostikas un korekcijas iespējas

Šodien ir daudz laboratorisko metožu, ar kuru palīdzību var noteikt homocisteīna līmeni (63; 64; 65; 66; 67). Hromatogrāfijas metode ir izstrādāta 20.gadsimta 80. gadu sākumā un to, galvenokārt, izmanto pētnieciskajās laboratorijās. Metodes pamatā ir aminoskābju analīze. Metode prasa kvalificētu personālu un nav piemērota lielam paraugu skaitam. Šķidrās hromatogrāfijas metode ir izmantota daudzos zinātniskos pētījumos. 20. gadsimta 90. gados parādījās imūntesta metode. Tās attīstības tempi un aparatūras daudzveidība, deva iespēju šo metodi sākt izmantot daudzās laboratorijās. Metodes pamatā ir kvantitatīva fermentatīva homocisteīna pārvēršana par s-adenozilhomocisteīnu (SAH), un specifisko antivielu saistīšana ar homocisteīna fermentu konversijas produktu. Noteikšanas pamatā ir fluorescējošas polarizācijas izmaiņas iezīmētam elementam pēc saistīšanas ar antivielu.

Fermentu cikliskā metode – jaunākā metode, kurā izmanto fermentu cikliskuma tehnoloģiju, lai pastiprinātu noteikšanas signālu, kas uzlabo metodes jutīgumu. Metodes būtība: homocisteīns vai oksidētais homocisteīns tiek pārvērsts brīvā formā, un brīvais homocisteīns ar metiltansferāzes palīdzību pārvēršas par metionīnu, izmantojot s-adenozilmetionīnu (SAM) kā metildonoru vai kosubstrātu. Transmetilēšanas reakcija pārvērš ko-substrātu SAM par SAH (ko-substrāta pārvēršanas produkts), kas tiek hidrolizēts par homocisteīnu un adenoziņu ar SAH hidrolāzes palīdzību. Homocisteīns, kas izveidojas no SAM, atkal iesaistās homocisteīna pārvēršanas reakcijā, kuru katalizē metiltransferāze. Rezultātā notiek adenoziņa akumulācija. Visi testi salīdzinājumā uzrāda pietiekami precīzus rezultātus, un testa veida izvēle ir atkarīga no laboratorijas tehniskā aprīkojuma, finanšu resursiem un citiem apstākļiem.

Bieži hiperhomocisteinēmijai ir multifaktoriāli cēloņi. Konstatējot paaugstināto homocisteīna līmeni, vienmēr ir svarīgi identificēt iespējamus iemeslus. Dažreiz pilnīgi pietiek ar dzīvesveida korekciju, lai panāktu homocisteīna līmeņa normalizāciju. Piemēram, zināms, ka smēķēšanas atmešana uzlabo lipīdu profilu, mazina trombotiskās tendences un endotēlija bojājumu, kā arī uzlabo audu jutīgumu pret insulīnu (68). Daži no šiem efektiem ir tieši saistīti ar homocisteīna metabolisma uzlabošanu. Diētas korekcija arī labvēlīgi ietekmē homocisteīna metabolismu (69). Kaut gan daži no hiperhomocisteinēmijas iemesliem (piemēram, ģenētiskas patoloģijas ar enzīmu defektu) nav koriģējami, homocisteīna līmeni tomēr var pazemināt, izmainot dzīves veidu, lietojot vitamīnus utt. Ir vairāki pētījumi, kuri veltīti folātiem, B₁₂ un B₆ vitamīniem kā homocisteīna līmeņa regulatoriem (70; 71; 72; 73; 74; 75; 76). Daļa no ģenētiski predisponētiem homocisteīna metabolisma traucējumiem daļēji vai pilnīgi var būt kompensēta ar lielu vitamīnu devu (77; 78; 79). Turklāt, zināms, ka folātu kombinācija ar B grupas vitamīniem efektīvāk mazina homocisteīna līmeni, nekā folijskābes monoterapija.

1.3. *Chlamydomphila pneumoniae* un citomegalovīrusa saistība ar cerebrālu infarktu

1.3.1. Infekcija, aterotromboze un insults

Ir vairāki pētījumi, kuri norāda, ka ateroskleroze ir iekaisīga slimība, un vairāki mehānismi, kuri saista infekciju ar aterotrombozi (87; 88; 89; 90; 91).

Iekaisuma apstākļos endotēlijs nespēj veikt savas pamatfunkcijas – inhibēt leukocītu adhēziju, lipīdu nogulsnešanos un gludās muskulatūras šūnu proliferāciju, bet sāk haotisku dažu adhēzijas molekulu ekspresiju (intracelulāro adhēzijas molekulu ICAM-1, asinsvadu šūnu adhēzijas molekulu VCAM-1) un atbrīvo monocītu hemotaktisko proteīnu – MPC-1 (92; 93; 94). Tādi patoloģiski procesi veicina monocītu aktivāciju, uztur iekaisumu, putu šūnu veidošanos, metaloproteāžu aktivāciju, un kā beigu rezultātu - pangu veidošanos un to rupturēšanu.

Infekcija varētu būt viens no iespējamajiem iesaistītajiem faktoriem, kas izraisa endotēlija disfunkciju un iekaisumu, stimulējot iepriekšminētos procesus (95). Infekciozie aģenti, vīrusi bojā un transformē asinsvadu sienīgas, proti, tās tieši ietekmējot, izraisot endotēlija un gludās muskulatūras šūnu disfunkciju. Tie var ietekmēt aterosklerotiskos un aterotrombotiskos procesus arī netiešā veidā, iedarbojoties uz leukocītiem (tajā skaitā - makrofāgiem un limfocītiem, kurus vienmēr atrod ateromās), samazinot to fibrinolītisko efektu, stimulējot prokoagulantu izstrādi, citokīnu produkciju, un mainot lipīdu metabolismu, tā padarot leukocītu profilu vairāk aterogēnu.

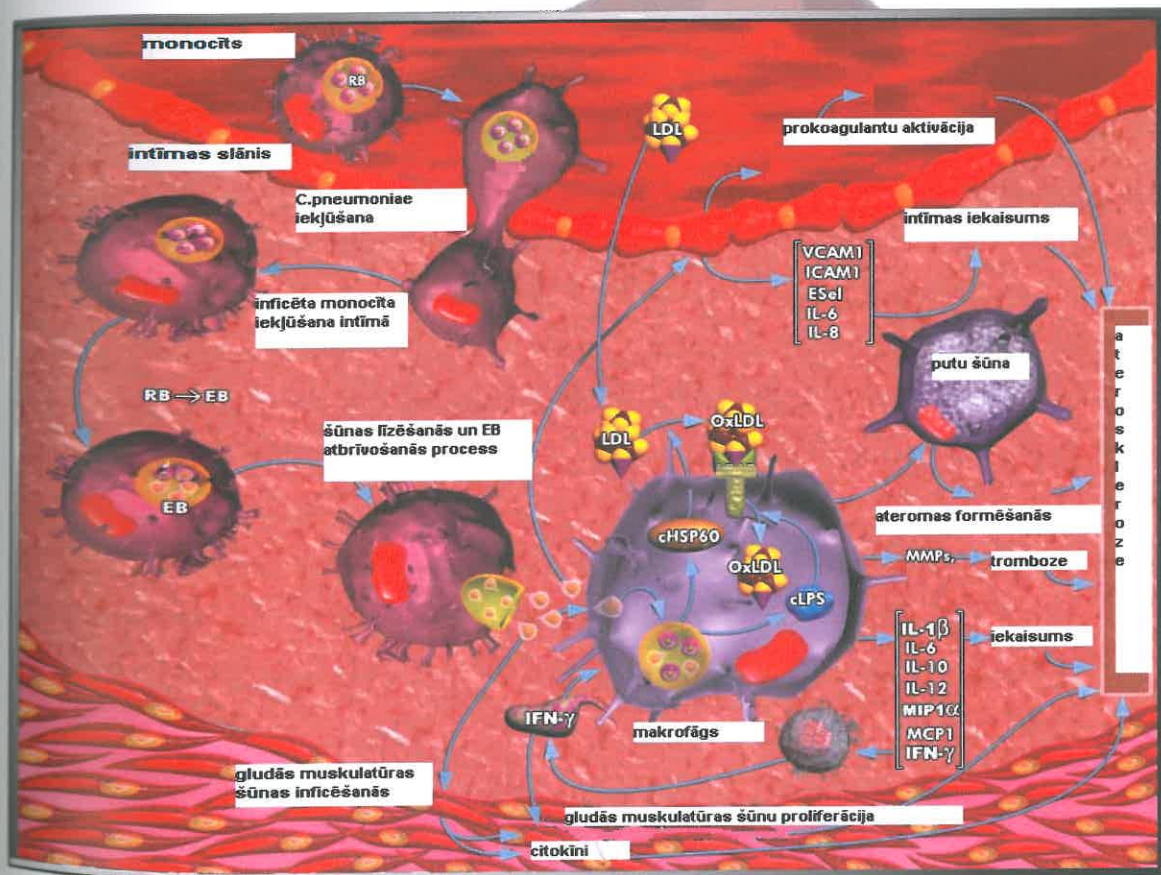
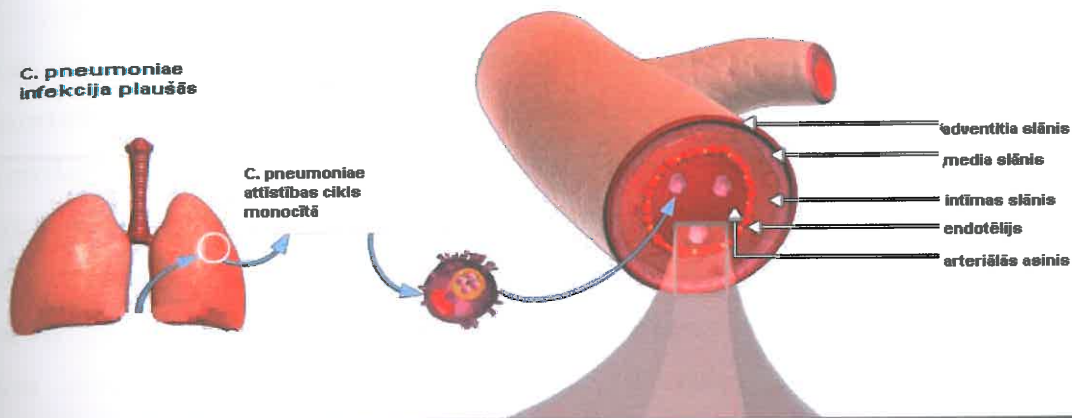
Iespējamā saistība starp aterosklerozi un infekciju attēlota uz *C. pneumonia* piemērā 5 allēlā. *C. pneumoniae* pamatā ierosina akūtas respiratoras saslimšanas, bet jau vairāku gadu garumā literatūrā ir sastopami ziņojumi par tās saistību ar aterosklerozi, cerebrovaskulārām un kardiovaskulārām slimībām. Ateroskleroze sākas ar iekšējās artērijas slāņa (endotēlija) bojājumu, galvenokārt, sakarā ar reakciju uz hronisku, fibroproliferatīvo iekaisumu, un artērijas subendoteliālā slāņa (intīmas) oksidatīvu bojājumu. *C. pneumoniae* saista ar aterosklerozes procesu, jo tā izraisa iekaisumu un zema blīvuma lipoproteīnu oksidēšanos, kas noved pie audu sairšanas, atjaunošanās un fibrozes (159). Patogēns inficē un vairojas visos šūnu veidos, kas parasti ir atrodami ateromā, ieskaitot artēriju endotēlija šūnas un makrofāgus. *C. pneumoniae* primāri inficē

elpošanas ceļus. Inficētie leukocīti (it īpaši monocīti) izplata infekciju no plaušām uz citiem audiem, tai skaitā artērijām, jo inficētiem cilvēka monocītiem ir palielināta adhēzijas spēja uz cilvēka aortas endotēlija šūnām. *C. pneumoniae* iekļūst alveolārajos monocītos un veido elementārķermenīti (EĶ). EĶ diferencējas un veido retikulāro ķermenīti (RĶ) (160). RĶ aktivizē ligandu un alfa 2-integrīnu ekspresiju uz monocītu šūnu virsmām, kas atvieglo šo šūnu piesaistīšanos pie endotēlija (170). *C. pneumoniae*, atrodoties artēriju šūnās, izraisa iekaisuma kaskādes, izdalot matricas metaloproteināzes un prokoagulanta faktorus, stimulē specifiskās T-šūnu reakcijas, izmainot šūnu lipīdu metabolismu, veicinot gludās muskulatūras proliferāciju, rezultātā samazinot arteriālo vasodilatāciju (171).

Inficētais ar RĶ monocīts pielīp pie endotēlija un pāriet uz intīmas slāni. Intīmas kārtā RĶ diferencējas par EĶ. Šūnai lizējoties, atbrīvojas infekciozais EĶ, kas izplata hronisku infekciju intīmas slānī. Šādi atbrīvotie EĶ inficē citus šūnu veidus intīmas slānī, tai skaitā makrofāgus, kas aktivizē zema blīvuma lipoproteīnu uzņemšanu un oksidēšanu, pārvēršoties par putu šūnām (159). Lipoproteīnu oksidēšana notiek hlamīdiju proteīna HSP60 (karstuma šoka proteīns-60) ietekmē. Inficētie makrofāgi stimulē MMP veidošanos un audu faktora ekspresiju, kas noved pie pangas destabilizācijas un trombu veidošanās, kas, savukārt, var izraisīt miokardu vai cerebrālu infarktu. Inficētie makrofāgi sekretē arī citus citokīnus - audzēju nekrozes faktors-alfa, interleikīns-1beta IL-6, MCP1 (monocītu hemoaraktu proteīns-1), makrofāgu iekaisuma proteīns-1 alfa, interleikīns 12, kas veicina bojājumu attīstību, un interleikīns 10, kas var novērst apoptozi, saglabājot iekaisumu. Citokīni, kas atbrīvojas no makrofāgiem un putu šūnām, aktivizē endoteliālo šūnu adhēzijas molekulu ekspresiju, kas piesaista papildu leukocītus pie endotēlija bojājumu vietas. Mēģinot „sadziedēt” iekaisumu, gludās muskulatūras šūnas migrē uz intīmas slāni, proliferē, sekretē kolagēnu, elastīnu un proteoglikānus, izveidojot fibrozo matricu. Nobrieduša panga sastāv no fibrozā pāresninājuma, kurā ir mainīgs gludās muskulatūras šūnu, makrofāgu un ārpusšūnas matricas daudzums, kas iekapsulē acelulāro, ar lipīdiem bagāto nekrotisko serdi, kas daļēji sastāv no mirušām putu šūnām. Kaut gan progresējošie bojājumi var traucēt asins plūsmai, miokarda infarktu un insultu izraisa akūta asinsvada nosprostošana, kas radusies sakarā ar tromba veidošanās (161).

Hroniskā endoteliālā infekcija ir svarīgākais faktors, kas cilvēkiem spēj izraisīt endoteliālo šūnu bojājumu un aterosklerozes sākumu. *C. pneumoniae* EĶ infekcija arteriālajās endoteliālajās šūnās noved pie asinsvadu šūnu adhēzijas molekulas-1, intracelulārās adhēzijas molekulas-1, P-selektīna, E-selektīna, audu faktora, plazminogēna aktivatora inhibitora -1, IL-6 un IL-8 veidošanās (159). Adhēzijas molekulu un hemokīnu ekspresija veicina leikocītu adhēziju, migrāciju un intīmas iekaisumu. Audu faktora prokoagulanta un plazminogēna aktivatora inhibitora -1 ekspresija veicina prokoagulanta darbības modulāciju. *C. pneumoniae* infekcija cilvēku endoteliālajās šūnās arī stimulē iekaisuma šūnu transendoteliālo migrāciju un izraisa iekaisuma mediatoru sekrēciju (163). Gludās muskulatūras šūnas reaģē uz endoteliālo infekciju ar proliferāciju, un šo šūnu tiešā infekcija izraisa citokīnu, fibroblastu augšanas faktora sekrēciju, kas var izmainīt ateromas dabu, izraisot iekaisumu. Tātad, monocītu, makrofāgu, endoteliālo šūnu un gludo muskulatūras šūnu inficēšanās ar *C. pneumoniae* noved pie proiekaisuma citokīnu izdalīšanās – tas viss varētu veicināt hronisko iekaisuma reakciju (162).

C. pneumoniae infekcija plaušēs



5. attēls C. pneumoniae un ateroskleroze (adaptēts no www.qiagen.com)

RB – retikulārķermeniši, EB – elementārķermeniši, LDLH – zema blīvuma lipoproteīni, oxLDLH – oksidēts zema blīvuma lipoproteīns, HSP60 (karstuma šoka proteīns-60), MCP1 (monocītu hemoatraktants proteīns-1), IL – interleikīns, VCAM1 (vaskulāra šūnu adhēzijas molekula-1, ICAM1- intracelulāra adhēzijas molekula -1, IFN- γ – interferons gamma, MIP 1 α – makrofāgu iekaisuma proteīns 1 alfa, MMPs – matriks metaloproteīnāze, LPS – lipopolisaharīds.

Neskatoties uz aprakstīto aterosklerozes attīstības mehānismu un *C. pneumoniae* lomu tajā, saistība starp mikroorganismu un akūtu cerebrovaskulāru notikumu nav viennozīmīgi skaidri precizēta visos pētījumos, starp tiem pastāv izteikta heterogenitāte. Ir seroloģiski pētījumi, kur atrod saistību starp seroprevalenci un akūtu cerebrovaskulāru notikumu, un tādi, kas šādu asociāciju nekonstatē. Tāpat jāatzīmē, ka pētījumi, kuros pielieto molekulārās ģenētikas metodes, tādas kā PCR, arī nesniedz skaidru atbildi un ir pretrunīgi rezultāti. Dažos pētījumos konstatē *C.pneumoniae* aterosklerotiskajā pangā, bet dažos nekonstatē. Līdzīgi intracerebrālajos asinsvados mikroorganisma saistība ar aterosklerozi netiek pārliecinoši konstatēta.

Cerebrovaskulārās slimības, atšķirībā no kardiovaskulārām, ne vienmēr ir saistītas ar aterosklerozi. Insults ir heterogēna slimība, un tam ir vairāki apakštipi, kuru saistība ar *C.pneumoniae* pašlaik pilnīgi vēl nav izpētīta. Veikto pētījumu rezultāti ir pretrunīgi, un to varētu saistīt gan ar jau iepriekš minētajiem *C.pneumoniae* laboratoriskās diagnostikas jautājumiem, gan arī ar insulta apakštipu definīciju atšķirību starp pētījumiem.

Pētījumos, kuri veltīti *C. pneumoniae* infekcijas pierādīšanai, kā jau bija minēts, galvenokārt izmanto seroloģiskās un molekulārās ģenētikas metodes, tomēr viennozīmīga viedokļa par diagnostiskās metodes izvēli mikroorganisma pierādīšanai nav. Galvenā problēma ir materiāla paņemšana *in situ*, ko iespējams iegūt invazīva ceļā vai izmantojot autopsijas materiālus. Pētījumu apkopojuma pārskatu ar mikroorganisma pierādīšanu ķirurģiskā un autopsijas ceļā iegūtajos materiālos var redzēt 3.tabulā.

3. tabula *Chlamydophila pneumoniae* sastopamības biežums aterosklerotiskajos audos – pētījumu pārskats (adaptēts no Lee Ann Campbell et al, *Chlamydia pneumoniae* and Cardiovascular Disease, Emerging Infectious Disease, vol. 4, number 4)

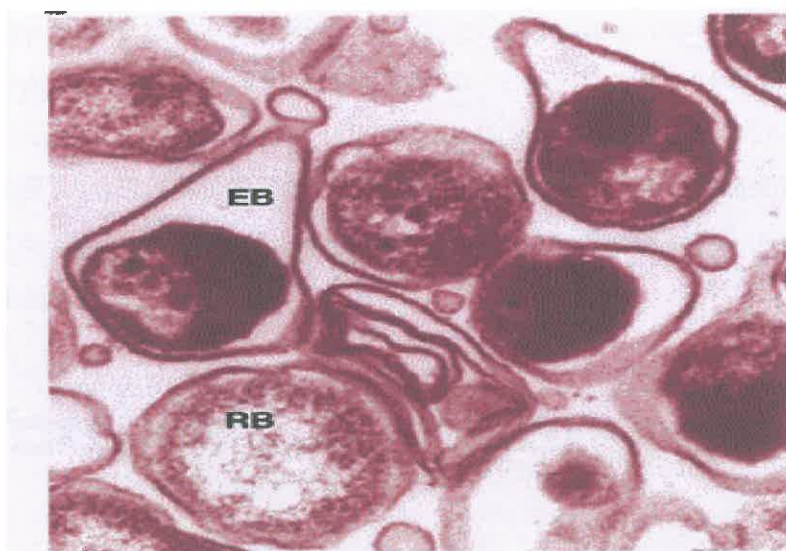
Pētījuma vieta	Artērija	Pētījuma materiāls	Ateroskleroskie audi ar „+” paraugu skaits (%) (imunocitohīmiska un polimerāzes ķēdes reakcijas)
Dienvidāfrika	Koronāra	Autopsija	20/36 (56)
PDAY pētījums	Koronāra	Autopsija	8/18 (44)
Vašingtonas Universitāte	Koronāra	Arterektomija	20/38 (53)
Aļaskas iedzīvotāji	Koronāra	Autopsija	23/59 (39)
Luisville, Kentuki	Koronāra	Asinsvadu ķirurģija	7/12 (58)
Japāna	Koronāra	Arterektomija	20/29 (69)
Jūta	Koronāra	Arterektomija	71/90 (79)
Indija	Koronāra	Aortokoronāra šunt.	4/40 (10)
Kalifornija	Karotīda	Endarterektomija	37/61 (61)
Vācija	Karotīda	Endarterektomija	37/61 (61)
Kanāda	Karotīda	Endarterektomija	54/76 (71)
Vašingtonas Universitāte	Aorta	Autopsija	7/21 (33)
Somija	Aorta	Asinsvadu ķirurģija	12/12 (100)
Itālija	Aorta	Asinsvadu ķirurģija	26/51 (51)
Apvienotā Karaliste	Aorta, femorāla	Asinsvadu ķirurģija	15/33 (45)
Kalifornija	Poplitea, femorāla	Asinsvadu ķirurģija	10/23 (43)
Somija	Aortas vārstulis	Autopsija	25/46 (54)
Zviedrija	Aortas vārstulis	Asinsvadu ķirurģija	19/39 (49)

Ir norādes par zināmu saistību starp dažiem insulta klasiskajiem riska faktoriem un *C.pneumoniae*, kas liek aizdomāties, vai pats mikroorganisms ir palaidmehānisms, palīg faktors vai tikai nejauša atradne. Iespējams, ka, lai izraisītu akūtu cerebrovaskulāru negadījumu, ir nepieciešams vairāku faktoru kopums. Lai gan antibakteriālā terapija pret *C.pneumoniae* pēc akūta koronāra sindroma nav efektīva kardiovaskulāro notikumu redukcijā, tā rada arī pozitīvu efektu, samazinot aterosklerozes progresēšanas ātrumu karotīdajos asinsvados.

Tāpat kā *C. pneumoniae*, arī CMV saista ar asinsvadu gludās muskulatūras šūnu proliferāciju (125), karotīdo aterosklerozi un *inīma-media* slāņa biezuma pieaugumu (126). Tomēr, pētījumi, kuri ir veltīti CMV identifikācijai aterosklerotiskās pangās, nedod viennozīmīgus rezultātus, un vīrusa antivielu titri ne vienmēr korelē ar klīnisko atradi (127; 128; 129).

1.3.2 *C.pneumoniae* dzīves cikls un epidemioloģisks raksturojums

Ne visus mikroorganismus saista ar aterosklerozi un vaskulārās patoloģijas attīstību. *C. pneumoniae* dzīves cikla īpatnības un mikroorganisma tropisms ir iemesls, kurš ļauj domāt, ka vienreizēja saskarsme ar mikroorganismu var inducēt aterosklerozes procesa sākumu. *C.pneumoniae* ir obligāta intracelulāra gramnegatīva baktērija, kura pirmo reizi ir izdalīta no bērna konjunktīvas 1965. gadā. 1989. gadā *C. pneumoniae* ir aprakstīta kā atsevišķa *Chlamydiaceae* dzimtas pārstāve. *Chlamydophila pneumoniae* raksturīgs specifisks dzīves cikls, kas sastāv no elementārķermenīšiem (*elementar body*, EĶ) un retikulārķermenīšiem (*reticular body*, RĶ) (sk.6.attēls).



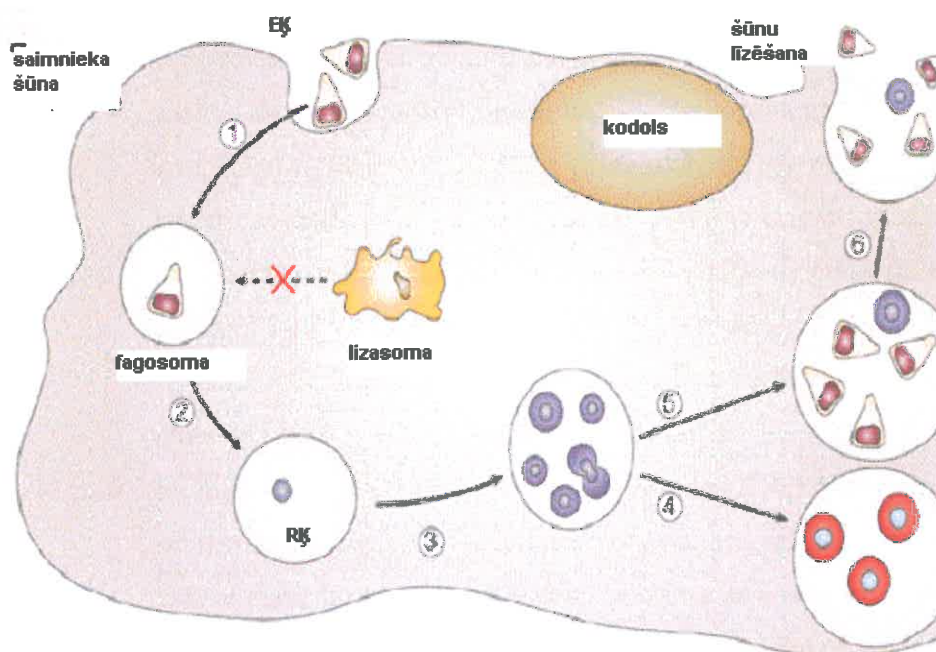
EB – elementārķermenīši; **RB** - retikulārķermenīši

6. attēls. *Chlamydophila pneumoniae* (Adaptēts no *Nature Reviews Microbiology* 2, 23-32 (January 2004))

Elementārķermenīši (EĶ) ir ekstracelulāra (0,3 μm), bet retikulārķermenīši (RĶ) ir intracelulāra (1,0 μm) forma, kas nodrošina mikroorganisma replikāciju. Taču mikroorganisms noteiktos apstākļos var veidot „persistējošus ķermenīšus” (PĶ), tādā veidā infekcija var noritēt hroniski. Persistējošie ķermenīši ir metaboliski neaktīvi un nav jutīgi pret imūnsistēmas un antibiotiskās vielas iedarbību. EĶ ir inficējoša forma, kura, ieejot caur elpošanas ceļiem, var nokļūt saimnieka endoteliālajās šūnās un makrofāgos. Nonākot šūnā endocitozes ceļā, hlamīdija pārvēršas par neinfekciozu RĶ. Izmantojot saimnieka šūnas enerģiju un barības vielas, RĶ sāk aktīvi dalīties binārās dalīšanas ceļā. Pēc vairākām dalīšanās reizēm, RĶ atkal transformējas par EĶ, izdalās no šūnas līzes ceļā citoplazmā un sāk jauno dzīves ciklu. Cikla ilgums parasti ir no 48 līdz 72 stundām, bet dabiskajos apstākļos situācija var būt daudz sarežģītāka. Noteikti apstākļi (barības vielu deficīts, antibiotisko vielu lietošana) var izsaukt morfoloģiskās RĶ izmaiņas un netipisku baktēriju formu veidošanos. Tādas dzīvotspējīgas formas var saglabāties saimnieka šūnās ilgu laiku.

C. pneumoniae var inficēt un vairoties endoteliālajās šūnās, gludās muskulatūras šūnās, monocītos/makrofāgos un limfocītos. Ar monocītu/makrofāgu palīdzību hlamīdija var diseminēt sistēmiski kā hematogēni, tā arī pa limfātisko sistēmu.

Epidemioloģiski bērniem pēc 5 gadu vecuma raksturīgs straujš inficēšanās pieaugums, un ap 20 gadu vecumu ap 50 % personu ir nosakāms antivielu līmenis. Seroprevalence turpina pieaugt līdz ar populācijas vecumu. Tipiskos gadījumos cilvēks var dzīves laikā 2–3 reizes inficēties ar hlamīdijas infekciju. Hlamīdiju infekcija inducē IgG, M, A un IgE produkciju, bet antivielas nodrošina tikai daļēju imunitāti un nepasargā no reinfekcijas. (sk.7.att.)



7. attēls. *C.pneumoniae* dzīves cikls

(Adaptēts no *Nature Reviews Microbiology* 2, 23-32 (January 2004))

1. *C. pneumoniae* EĶ nokļūst saimnieka šūnā endocitozes ceļā
2. *C. pneumoniae* EĶ pārvēršas par RĶ
3. RĶ replikācija bināras dalīšanas ceļā
4. RĶ pārvēršas par neinfekciozo formu - PĶ
5. RĶ pārvēršas par EĶ
6. EĶ izdalās no šūnas līzes ceļā

1.3.3. *Chlamydomphila pneumoniae* diagnostikas un ārstēšanas iespējas

Šodien vēl turpinās diskusijas par precīzāko un ērtāko hlamīdijas diagnostikas metodi. Aterosklerotisko audu biopsija būtu optimālākais ceļš baktērijas noteikšanai, bet tā ir invazīva, un ne katrs pacients piekritīs šai procedūrai diagnostiskos nolūkos.

Diagnostikā var izmantot trīs pieejas:

1. Noteikt *Chlamydomphila pneumoniae* antigēnus:

- Tiešā imūnfluorescences reakcija, kuras princips ir sekojošs: izmeklējamo materiālu fiksē uz priekšmetstikliņa, pēc tam fiksācijas iztriepi apstrādā ar antigēnspecifiskajām antivielām, kas ir iezīmētas ar fluoriscento krāsvielu. Netiešās reakcijas gadījumā antigēnu saturošai iztriepei vispirms pievieno neiezīmētās antivielas, kas ir iegūtas pret iepriekš pievienotajām cilvēka antivielām. Antivielu pierādīšanai izmanto netiešo imūnfluorescences reakciju.
- Imūnfermentatīvā reakcija – metodes princips ir sekojošs: pie stobriņa sienām adsorbē zināmās antivielas, pievieno izmeklējamo materiālu un tad sekundārās antivielas, kuras ir iezīmētas ar fermentu, kurš šķeļ kā indikatoru pievienoto bezkrāsaino substrātu krāsainos savienojumos, kuru intensitāti nosaka fotometriski.

2. Noteikt *Chlamydomphila pneumoniae* nukleīnskābes:

- Polimerāzes ķēdes reakciju – pamatojas uz meklējamā DNS fragmenta amplifikāciju un identifikāciju izmeklējamajā materiālā. Metode ir viena jutīgākajām un precīzākajām metodēm. Metode diemžēl nedod viennozīmīgus rezultātus (131; 132; 133). Rezultātu daudzveidība var būt saistīta ar metodoloģijas tehniku vai paņemto audu paraugu lokalizāciju.

3. Serodiagnostika – antivielu noteikšana slimnieka serumā. Biežāk izmantotā metode ir imūnfermentatīvā reakcija (ELISA).

Seroloģiska izmeklēšana ir viegla un ērta. Ar šo metodi var noteikt *C.pneumoniae* antivielu titrus asinīs. Diemžēl šai metodei ir savas vājas vietas. Ņemot vērā, ka

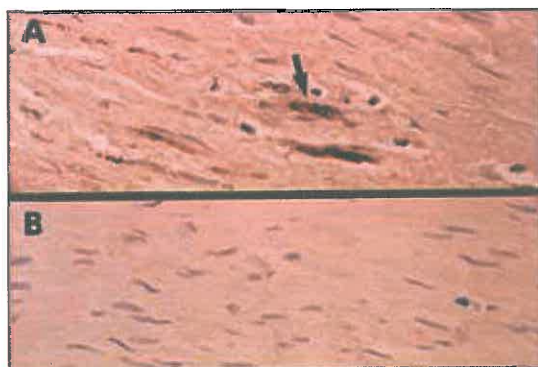
Chlamydomphila ir bieži sastopama infekcija, antivielas pret to var atrast daudziem no populācijas, un tās nenorāda uz infekciju, bet drīzāk uz imunitāti pret to (130).

Mikroorganismu var arī identificēt inficētās šūnu kultūrās un mikroskopiski, tieši paņemtajā materiālā.

Elektronmikroskopija nav diagnostikā bieži izmantojama metode. Jāatzīmē, ka izmeklēšanai ar elektronmikroskopu derīgi tikai svaigi un labi saglabāti audi. Infekcijas izsaucēja identifikācijas meklēšana ar elektronmikroskopu prasa daudz laika un vairāku bojāto audu daļu izmeklēšanu. Jāatceras, ka baktērijai raksturīgs izteikts pleomorfisms.

Chlamydomphila ieslēguma ķermenīšu diagnostikai izmanto **gaismas mikroskopu** ar 1000 kārtīgo palielinājumu. *Chlamydomphila* ieslēguma ķermenīši izskatās kā smilšu granulas šūnu citoplazmā (134; 135; 136).

Imunohistoķīmijas metode ļauj ar reaģentu un kitu palīdzību diagnosticēt hlamīdijai specifisko imūnoperoksidāzes pozitivitāti audos (137; 138). (sk.8.attēls.)



A – pozitīvs pangas putu šūnas krāsojums ar *Chlamydomphila pneumoniae* specifiskām monoklonālām antivielām

B – negatīvs

8. attēls. **Imunocitoķīmiskais izmeklējums (fibrolipīdu panga no koronarās artērijas)**

(Adaptēts no Lee Ann Campbell „*Chlamydia pneumoniae* and Cardiovascular Disease” Emerging infectious diseases 1998; vol.4)

Kultivēt *Chlamydia pneumoniae* ir sarežģīti, bet to veiksmīgi izmanto dažos specializētajos centros (134).

***Chlamydophila pneumoniae* specifiska terapija**

Viens no sarežģītākajiem jautājumiem *Chlamydophila pneumoniae* infekcijas gadījumā ir terapijas izvēle, jo ir vairāki aspekti, kas neļauj šodien pielietot antibakteriālo terapiju, kā efektīvu profilakses un ārstēšanas metodi. Baktērija ir jūtīga pret vairākiem antibakteriāliem medikamentiem, tādiem kā tetraciklīns, makrolīdi, rafampicīns u. c., bet ir vairāki faktori, kuri ierobežo to lietošanu. Pirmkārt, pangā *Chlamydophila pneumoniae* bieži vien atrodas persistējošā, sporai līdzīgā formā, kura ir rezistenta pret antibakteriālo terapiju. Otra problēma ir ārstēšanas ilgums. Optimāls ārstēšanas ilgums ar dažādu antibakteriālu līdzekļu kombināciju ir 6 mēneši (166), kas var komplikēties ar antibakteriālo līdzekļu blaknēm un rezistenci pret medikamentiem. Vēl viena problēma ir atkārtota inficēšanās, kura ir iespējama pēc antibakteriālas terapijas kursa.

Bez antibakteriālas terapijas, *C. pneumoniae* infekcijas gadījumā rekomendē stafīnu lietošanu, jo tiem piemīt antihlamidioza iedarbība sakarā ar pretiekaisuma efektu ar ietekmi uz šūnu membrānu. Arī aspirīnam ir raksturīgs antihlamidiozs efekts sakarā ar iedarbību uz NF-kB gēnu ekspresiju (165).

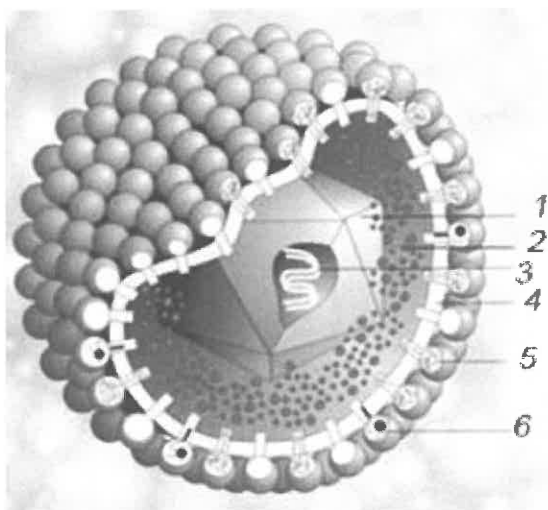
1.3.4. Citomegalovīrusa struktūra un epidemioloģisks raksturojums

Citomegalovīruss ir 8 cilvēka herpes vīrusu dzimtas loceklis, kas tiek apzīmēts kā cilvēka herpes vīruss 5 (HHV-5). Pēc klasifikācijas citomegalovīruss pieder pie *Betaherpesvirinae*, balstoties uz tā tieksmi inficēt mononukleārās šūnas un limfocītus, kā arī uz tā molekulārām filogēnētiskām saistībām ar citiem herpes vīrusiem. *Betaherpesvirinae* raksturīgas pazīmes ir lēns reproduktīvais periods, inficēto šūnu liels izmērs, spēja ilgstoši atrasties latentā periodā, persistējot sekretējošos dziedzeros, limforetikulārās šūnās, nierēs un citos audos. Citomegalovīruss ir lielākais herpes vīrusu dzimtas pārstāvis ar DNS dubultspirāles genomu no vairāk nekā 240 kapsomēru, kas spēj iekodēt vairāk nekā 200 potenciālus proteīna produktus. Vairumam šo proteīnu funkcija nav skaidra (83) Citomegalovīruss ir sastopams visos ģeogrāfiskajos reģionos un sociālekonomiskajās grupās (84). Ar CMV ir inficēti 50–80% populācijas, un tās seroprevalence tieši korelē ar vecumu. CMV var bojāt jebkuru orgānu, ilgstoši persistēt organismā un periodiski izdalīties ārējā vidē. Nonākot asinīs, CMV reproducējas leukocītos un monocītu makrofāgu sistēmas šūnās, vai persistē limfoīdos audos.

Makrofāgs, kas ir inficēts ar vīrusu, sāk stimulēt MCR-1 ekspresiju, tāpēc CMV var nosaukt par starpnieku MCR-1 ekspresijas procesā, tas ir mehānisms, kurš veicina endotēlija bojājumu (86).

CMV izšķir vairākus struktūrelementus (skat. 9 attēls):

1. serde ar vīrusa DNS
2. ikosaedriskais kapsīds, kas lokalizējas apkārt serdei
3. teguments – asimetriski izvietots proteīnu slānis, kam ir nozīme imūnas atbildes supresijā
4. vīrusa apvalks ar glikoproteīnu kompleksiem



1. nukleokapsīds
2. tegments
3. DNS genoms
4. apvalks (membrāna)
5. glikoproteīnu komplekss I
6. glikoproteīnu komplekss II

9. attēls. **CMV uzbūve** (adaptēts no <http://www.biografix.de/>)

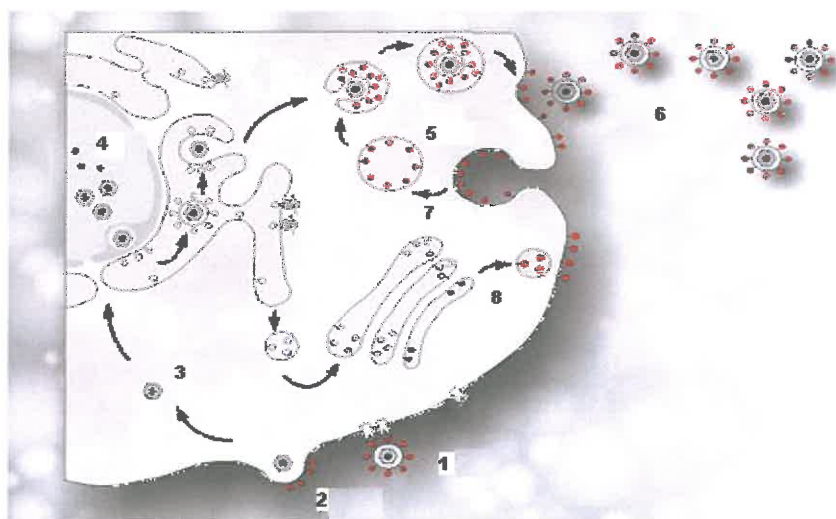
Inficēšanās sākas ar vīrusa piestiprināšanos pie saimnieka šūnas receptoriem. CMV ir izteikts tropisms pret gļotādas epitēliju. Pēc tam vīrusa apvalks saplūst kopā ar plazmatisko vai endosomālo membrānu. Vīrusa kapsīds bez apvalka transportējas pie kodola membrānas un caur porām iekļūst kodolā. Izšķir 3 replikācijas fāzes:

1. izteikti agrīnā fāze (pirmās 24 stundas pēc inficēšanas), kad sintezējas regulējošie proteīni, kuri nepieciešami vīrusa replikācijas uzsākšanai un ļauj vīrusam pārņemt kontroli pār šūnu struktūrām;

2. agrīnā fāze (līdz 72 stundām), kad veidojas fermenti, kuri nepieciešami DNS vairošanai;

3. vēlīnā fāze - veidojas strukturālie proteīni, kas ir iesaistīti virionu formēšanās un atbrīvošanās no šūnas. Vēlīnās fāzes gēnu sintēze lielā mērā ir atkarīga no vīrusa DNS replikācijas un to var bloķēt vīrusa DNS polimerāzes inhibitori, piemēram, ganciklovirs. CMV replikācija shematiski attēlota 10. zīmējumā.

Ārējais lipīdu apvalks satur vīrusā iekodētus glikoproteīnus, kas ir galvenie mērķi saimnieka neitralizējošo antivielu reakcijās. Šie glikoproteīni var būt izmantoti vakcīnas izgatavošanai cilvēkiem. Teguments satur proteīnus, kas ir galvenais mērķis saimnieka šūnas imūnreakcijai.



10. attēls. CMV replikācijas cikls (adaptēts no <http://www.biografix.de/>)

1. vīrusa piestiprināšanās pie šūnas virsmas
2. vīrusa iekļūšana šūnā
3. vīrusa transportēšana pie šūnas kodola
4. kodols: vīrusa DNS sintēze
5. vīrusa daļas formēšana
6. vīrusa izdalīšanās no šūnas
7. fagosoma
8. vīrusa proteīnu un glikoproteīnu sintēze saimnieka šūnā

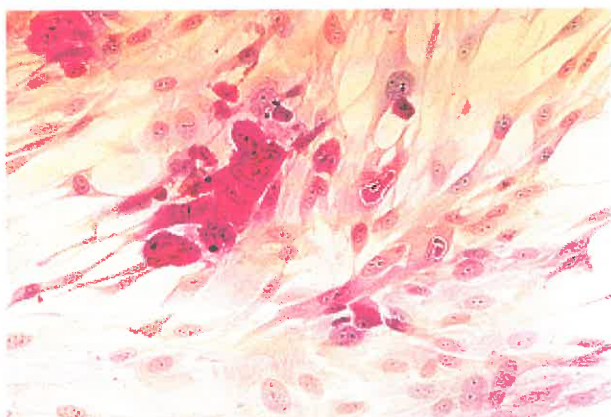
1.3.5. CMV diagnostikas un ārstēšanas iespējas

Līdzīgi kā *C. pneumoniae*, CMV diagnostikai izmanto vairākas metodes, atkarībā no materiāla, kuru izmeklē.

1. vīrusa izolācija

Urīna, siekalas, asins un biopsijas paraugi var būt izmantoti vīrusa izolācijai.

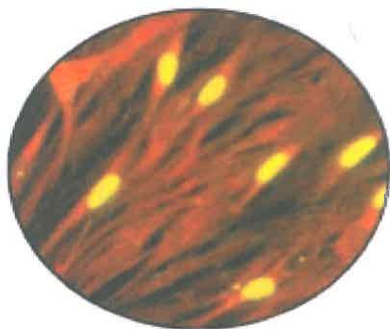
a. **šūnu kultivēšana** – visbiežāk izmanto cilvēka embriona plaušu fibroblastus. Audu paraugus ievieto HEL šūnās un novēro 28 dienas. CMV raksturīgs tipisks fokāls citopātiskais efekts (skat.11. attēlu).



11.attēls. CMV citopātiskais efekts šūnu kultūrā

(adaptēts no www.uct.ac.za/depts/mmi/standard/cpe.html)

b. **DEAFF** (agrīno antigēna luminescento perēkļu noteikšana)- metode, kuru izmanto agrīnai CMV diagnostikai. (skat. 12. attēlu)



12.attēls DEAFF (agrīno antigēna luminescento perēkļu noteikšana)

c. **histopatoloģiska** metode - CMV ieslēgumi var būt konstatēti biopsijas materiālos, kuri pēc formas atgādina „pūces aci” (skat.13.attēlu).



13.attēls. **Citomagalovīruss – „pūces acs” tipa ieslēguma ķermenis inficētās šūnās (adaptēts no <http://en.citizendium.org/wiki/Cytomegalovirus>)**

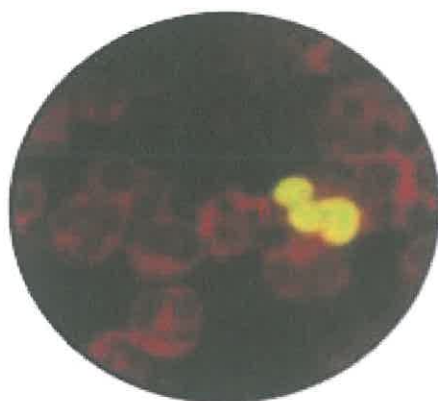
d. **Audu imunofloriscence** – inficētas plaušu vai aknu šūnas var būt iezīmētas ar specifiskām anti – CMV antivielām. Iespējami rezultāti ar augstu sensitivitāti un specifitāti.

e. **Elektronmikroskopija** – virions var būt vizualizēts inficētu jaundzimušo urīnā

f. **ELISA** (imūnfermentatīva metode) CMV antigēna noteikšanai urīnā – tests ar zemu sensitivitāti

g. CMV DNS noteikšana ar **PCR** (polimerāzes ķēdes reakcija) – ātra un specifiska, bet problemātiska pacientiem ar latento CMV genomu

h. **CMV antigenēmiju** pierāda, nosakot pp65 asins leukocītos, izmantojot imūnfloriscences metodi. pp65 – proteīns, kas lokalizējas CMV nukleokapsīdos, to var noteikt inficētos leukocītos, izmantojot fluoriscentiezīmētās monoklonālās antivielas, specifiskas pret pp65. (skat.14.attēlu)



Antigēni atklāti kodolos perifērisko asiņu
leikocītos

14. attēls. **CMV pp65 antigēna tests** – kā tiešās diagnostikas metodes piemērs.
(Adaptēts no Virology Laboratory, Yale-New Haven)

2. seroloģiskās metodes

CMV IgM parādās pie vīrusa primāras infekcijas un saglabājas 3-4 mēnešus. IgM nevar noteikt pie atkārtotām infekcijām, izņemot imūnkomprimētus pacientus. CMV IgG parādās uzreiz pēc primāras infekcijas un saglabājas visu mūžu. IgG izmanto kā imūnā statusa skrīninga metodi un antivielas nepasargā no atkārtotas inficēšanās. Pieaugoši IgG titri var būt izmantoti kā akūtas infekcijas marķieris, tomēr vēlams rezultātu apstiprināt ar vīrusa kultivēšanu.

Vīrusa specifiskā terapija

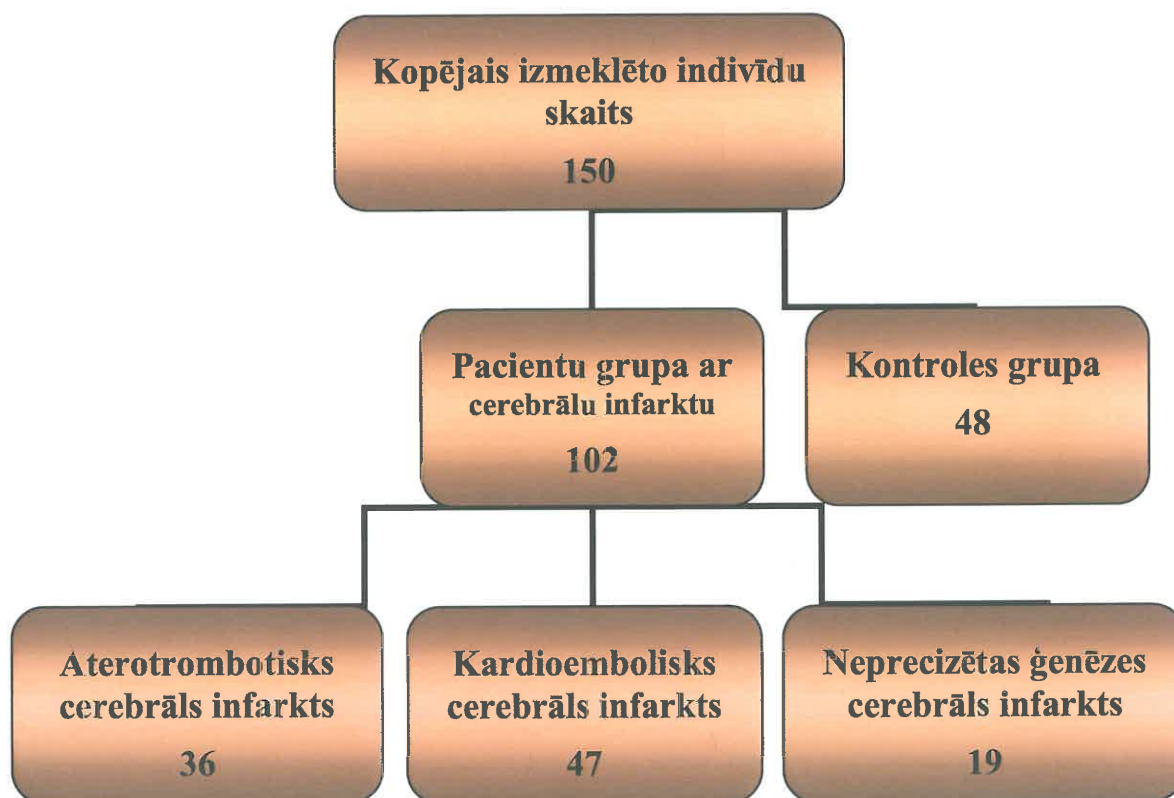
Ganciklovīrs un vanganciklovīrs ir pietiekoši efektīvi medikamenti CMV izsaukta retinīta un pneimonijas ārstēšanā AIDS pacientiem. Foscarnet arī pietiekoši efektīvs preparāts, bet salīdzinot ar iepriekšminētiem ar vairākiem blakusefektiem. Tomēr jāatceras, ka gan Gancyclovir gan Foscarnet nevar būt rekomendēti pacientiem ar asimptomātisku hronisku CMV infekciju augstās toksicitātes dēļ.

2. Materiāli un metodes

2.1. Klīniskā daļa

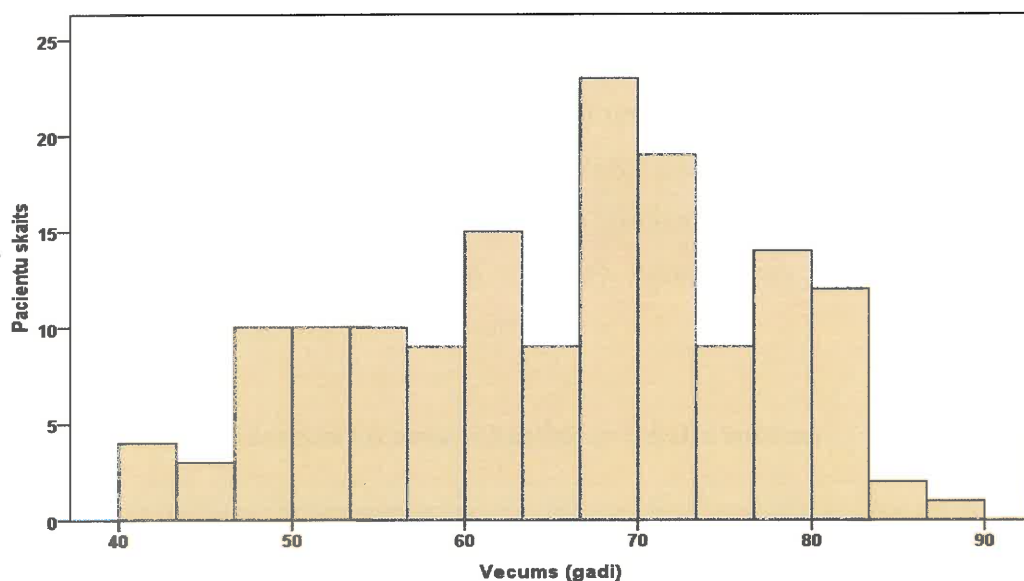
2.1.1. Pacientu un kontroles grupas atlase

Pētījums veikts Paula Stradiņa KUS Neiroloģijas klīnikā laikā no 2007. gada oktobra līdz 2009. gada martam. Pētījumam ir prospektīvs raksturs, un tajā piedalījās 150 indivīdi (15. attēls.).



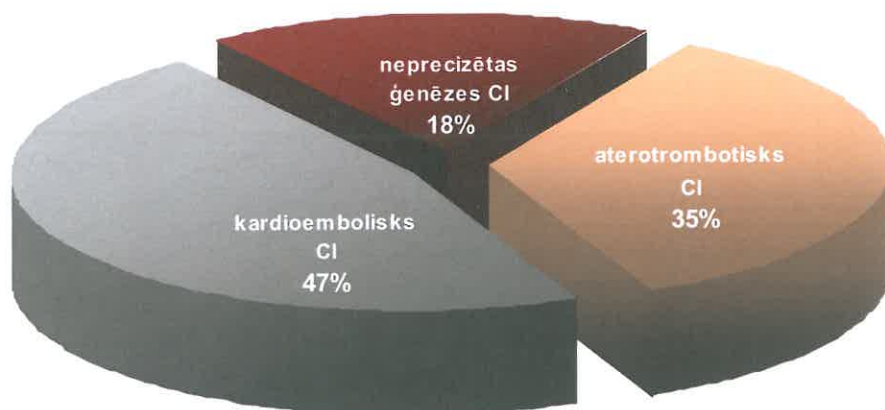
15.attēls. Izmeklēto indivīdu sadalījums pa grupām

Pētījuma pamatgrupā bija iesaistīti 102 pacienti, no kuriem 61 bija vīrietis un 41 sieviete vecumā no 42 līdz 89 gadiem, vidējais vecums $65,8 \pm 10,9$ gadi. Kontroles grupā bija 48 cilvēki, no kuriem 26 vīrieši un 22 sievietes vecumā no 42 līdz 82 gadiem, vidējais vecums $64,3 \pm 11,8$ gadi. Pacientu dalījums pēc vecuma histogrammas parādīts 16. attēlā. Pacientu dalījums grupās pēc vecuma pēc neatkarīgu izlašu testa statistiski ticami neatšķīrās: ($t = 0,806$; $p = 0,422$). Pacientu dalījums grupās pēc dzimuma arī statistiski ticami neatšķīrās: ($\chi^2 = 0,426$; $df = 1$; $p = 0,514$). Analizējot pētījuma dalībnieku sociālo statusu, tika konstatēts, ka strādājošie pacienti sastādīja 27,3% (41 pacients), nestrādājošie 15,4% (23 pacienti), pensionāri 57,3% (86 pacienti).



16. attēls. Pacientu grupas dalījums pēc vecuma histogrammas

Pētījuma pacientu grupa savukārt tika dalīta trīs apakšgrupās atbilstoši TOAST kritērijiem: aterotrombotiskās ģenēzes CI (36 pacienti jeb 35,3%), kardioemboliskās ģenēzes CI (47 pacienti jeb 46,8%) un neprecizētās ģenēzes CI (19 pacienti vai 18,6%). Pacientu dalījums pa grupām redzams 17. attēlā.



17. attēls. Pacientu dalījums apakšgrupās, saskaņā ar TOAST kritērijiem

Aterotrombotiskās ģenēzes insultu apakšgrupā vidējais pacientu vecums $63,19 \pm 11,3$ gadi, kardioemboliskās ģenēzes grupā - $69,9 \pm 8,8$ gadi, neprecizētās ģenēzes grupā - $60,7 \pm 11,9$ gadi. Pēc dispersiju analīzes (ANOVA) pacientu vidējais vecums apakšgrupās atšķīrās statistiski ticami ($F = 4,631$; $p = 0,004$). Apakšgrupas pacientu dalījums pēc vecuma un dzimuma parādīts 5. un 6. tabulās.

5. tabula. CI pacientu vecums, atkarībā no insulta subtipa

Cerebrāla infarkta subtipi	Pacientu skaits	Vidējais vecums	Standarta novirze	95% TI robežas	
				augšējā	apakšējā
Aterotrombotiskais	36	63,2	11,3	59,4	67,02
Kardioemboliskais	47	69,9	8,8	67,4	72,51
Neprecizētas ģenēzes	19	60,7	11,9	54,9	66,44

6. tabula. CI pacientu sadalījums pēc dzimuma, atkarībā no insulta subtipa

Cerebrāla infarkta subtips	Dzimums	
	Vīrietis	Sieviete
Aterotrombotiskais	28 (77,8%)	8 (22,2%)
Kardioemboliskais	21 (44,6)	26 (45,4)
Neprecizētas ģenēzes	12 (63,2%)	7 (36,8%)

Kontroles grupu sastādīja pacienti, kuri ārstējās P. Stradiņa KUS Neuroloģijas klīnikā, pārsvarā ar mugurkaula neiekaisīga rakstura saslimšanām.

2.1.2. Pacientu grupas iekļaušanas un izkļaušanas kritēriji

Iekļaušanas kritēriji:

- akūts pirmreizējs vai atkārtots cerebrāls infarkts;
- aterotrombotiska, kardioemboliska vai neprecizēta CI ģenēze.

Izkļaušanas kritēriji:

- CI sakarā ar citu patoloģiju;
- CI sakarā ar sīko asinsvadu saslimšanu;
- hroniskas iekaisīgas saslimšanas anamnēzē
- onkoloģiskās saslimšanas anamnēzē;
- vairogdziedzera patoloģija (hipotireoze);
- nieru darbības traucējumi (kreatinīns asinīs > 113 μmol/l);
- pacienti, kuri lieto medikamentus, kas iespaido S-adenozilmetionīna metabolismu (metotreksātu, karbamazepīnu, fenitoīnu, antikonvulsantus u.c.).

2.1.3. Kontrolgrupas iekļaušanas un izkļaušanas kritēriji

Iekļaušanas kritēriji:

- anamnēzē nav datu par cerebrālu infarktu

Izkļaušanas kritēriji:

- hroniska iekaisīgas saslimšanas anamnēzē
- saslimšanas, kuram pierādīta saistība ar hiperhomocisteinēmiju (multiplā skleroze, Alcheimera slimība, depresijas, šizofrēnija u.c..)
- onkoloģiskās saslimšanas anamnēzē;
- nieru darbības traucējumi (kreatinīns asinīs > 113 μmol/l);
- pacienti, kuri lieto medikamentus, kas iespaido S-adenozilmetionīna metabolismu (metotreksātu, karbamazepīnu, fenitoīnu, slāpekļa oksīdu, antikonvulsantus u.c.);
- vairogdziedzera patoloģija (hipotireoze).

2.1.4. Pētījuma grupas pacientu anketas raksturojums

Visu pacientu dati tika analizēti pēc īpaši izstrādātas anketas, izvērtējot pacienta neiroloģisko stāvokli, izmantojot modificētu Rankina skalu (mRS) pirms un pēc insulta (sk.7. un 8.tabulu.). Modificēta Rankina skala paredz pacientu dalījumu 5 grupās, atkarībā no funkcionālā stāvokļa. 0.pakāpei atbilst pacienti bez neiroloģiskās simptomātikas, 1.pakāpei- pacienti ar nelielu neiroloģisku defektu, bet bez nozīmīgas nespējas. 3. un 4. pakāpei atbilst pacienti ar neiroloģisku simptomātiku, kuri spēj pielāgoties ikdienas aktivitātēm un neprasa būtisku āpkārtējo palīdzību. Pacientiem ar 4. mRS pakāpi nepieciešama būtiska palīdzība, lai veiktu ikdienas aktivitātes. 5. pakāpes pacienti – ir kopjamie slimnieki, kuri nav spējīgi sevi apkopt.

0.pakāpe pēc modificētās Rankina skalas (mRS) pirms insulta tika konstatēta 72 pacientiem jeb 70,6% (95% TI 61,1 – 78,6) un tikai 5 pacientiem jeb 4,9% pēc insulta (95% TI 2,1 - 11). Savukārt 5. pakāpe pēc Rankina skalas pirms insulta tika konstatēta 1 pacientam jeb 1% no visiem slimniekiem (95% TI 0,2 – 5,3), bet pēc insulta 20 pacientiem jeb 19,6 % (95% TI 13,1 – 28,4). Atšķirības starp Rankina skalu pirms un pēc insulta parādītas 9. tabulā.

7. tabula. Pacientu skaits ar dažādām mRankina skalas pakāpēm pirms CI

Rankina skala	Pacientu skaits	%
0. pakāpe (nav simptomu)	72	70,6
1. pakāpe (nav nozīmīga nespēja)	13	12,7
2. pakāpe (neliela nespēja)	6	5,9
3. pakāpe (mērena nespēja)	9	8,8
4. pakāpe (nepieciešama būtiska palīdzība)	1	1,0
5. pakāpe (smaga nespēja)	1	1,0
Kopā:	102	100,0

8. tabula. Insulta pacientu dalījums pēc mRankina skalas

Rankina skala	Pacientu skaits	%
0. pakāpe (nav simptomu)	5	4,9
1. pakāpe (nav nozīmīga nespējas)	28	27,5
2. pakāpe (neliela nespēja)	20	19,6
3. pakāpe (mērena nespēja)	13	12,7
4. pakāpe (nepieciešama būtiska palīdzība)	16	15,7
5. pakāpe (smaga nespēja)	20	19,6

9. tabula. Rankina skala pirms un pēc insulta

Rankina skala pirms insulta	Rankina skala pēc insulta					
	0 pakāpe	1. pakāpe	2.pakāpe	3.pakāpe	4.pakāpe	5.pakāpe
0 pakāpe	5	24	18	9	7	9
1.pakāpe	0	4	1	1	4	3
2.pakāpe	0	0	1	2	2	1
3.pakāpe	0	0	0	1	2	6
4.pakāpe	0	0	0	0	1	0
5.pakāpe	0	0	0	0	0	1

Anketā ir analizēta insulta lokalizācija, izmantojot CT vai MR datus insulta lokalizācijas precizēšanai. 72 pacientiem (70,6%) išēmija bija lokalizēta ACM baseinā, 28 pacientiem (27,5%) - VB baseinā, 1 pacientam (1%) - ACA baseinā un 1 pacientam (1%) - robežbaseinā.

Pirmreizējs cerebrāla infarkts tika konstatēts 60 pacientiem, atkārtota epizode – 42 pacientiem.

Klasisko riska faktoru sastopamības biežums bija noteikts pacientu un kontroles grupās.

Arteriāla hipertensija tiek definēta, ja

- sistoliskais spiediens ir virs 140 mmHg, diastoliskais – virs 90 mmHg;
- pacienta anamnēzes datos tiek minēta agrāk konstatēta arteriāla hipertensija;
- pacients regulāri lieto antihipertensīvo terapiju.

Cukura diabēta diagnoze tiek definēta, ja

- glikozes līmenis tukšā dūšā ir lielāks par 126 mg/dl (5,8 mmol/l);
- pacienta anamnēzes datos tiek minēts agrāk konstatēts cukura diabēts;
- pacients lieto insulīnu vai p/o glikozes pazeminošu terapiju.

Dislipidēmija tiek definēta, ja

- kopējais holesterīns ir ≥ 6.0 mmol/l;
- triglicerīdi ir > 2.0 mmol/l;
- zema blīvuma lipoproteīni ir ≥ 3.3 mmol/l.

Ķermeņa masas indeksu virs 25 kg/m^2 , uzskata par paaugstinātu, saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas (PVO) kritērijiem.

Par nozīmīgu stenozi brahiocefālos asinsvadus tika uzskatīta stenoze virs 60%, izvērtēšanai, izmantojot asins plūsmas ātruma pieaugumu mērot ar dubleksa skenēšanu brahiocefālajos asinsvados ar augstās klases ultrasonogrāfijas aparātu *Philips 3110*.

Izņemot klasiskus riska faktorus, visiem dalībniekiem papildus tika analizēti rādītāji, kas ir saistīti ar cerebrālu infarkta patoģenēzi un prognozi – leukocītu skaits un fibrinogēnu līmenis asinīs, kā arī veikti papildus mērījumi (kopējās karotīdas artērijas *intima – media* kompleksa biezums), kas atspoguļo aterosklerozes procesa izplatību.

Par paaugstināto leukocītu skaitu tika uzskatīts rādītājs virs $10 \times 10^9/l$, par paaugstināto fibrinogēnu - rādītājs virs 3,6g/l, atbilstoši P.Stradiņa KUS laboratorijas references intervālam.

Intima–media komplekss tika mērīts, pielietojot dubleksa skenēšanu brahiocefāliem asinsvadiem ar augstākās klases *Philips 33i* ultrasonogrāfijas aparātu. Mērījums tika veikts abās pusēs kopējās miega artērijas bifurkācijas rajonos. Par sabiezētu *intima- media* kompleksu tika uzskatīts biezums virs 0,9 mm, biezums virs 1,3 mm tika uzskatīts par pangu.

2.2. Laboratorisko izmeklējumu daļa

Pacientu grupai un kontroles grupai tika noteikts IgG pret *Chlamydomphila pneumoniae*, CMV un homocisteīna līmenis asinīs.

Homocisteīna noteikšanai tika izmantots IMMULITE 2000 tests, kas ir cietas fāzes hemiluminiscentis imūnfermentatīvais tests, kas paredzēts L-homocisteīna kvantitatīvai noteikšanai plazmā un serumā. Testa pamatā ir divi cikli – saistītā homocisteīna atbrīvošana, tā pārvēršana par S-adenozil-L-homocisteīnu (SAH) un imūnreakciju. Testā izmantotās antivielas ir specifiskas attiecībā uz homocisteīnu. Par paaugstināto homocisteīna vērtību tiek uzskatīts līmenis virs 15 $\mu\text{mol/l}$.

IgG pret *C.pneumoniae* noteikšanai tika izmantota Novagnost™ (Vācija) ELISA sistēma, par pozitīvu rezultātu tika uzskatīts 8 IU/ml. Testēšanas metode bija puskvantitatīva un kvalitatīva. Metodes specifiskums ir 91,7%, sensitivitāte 90,2%.

IgG pret citomegalovīrusu noteikšanai tika izmantota ADALTIS (Itālija) ELISA sistēma, kvantitatīvai un kvalitatīvai IgG antivielu noteikšanai plazmā un serumā. Par pozitīviem pret anti CMV IgG antivielām tika uzskatīti paraugi ar koncentrāciju virs 0,5 IU/ml. Metodes jūtīgums $\geq 98\%$.

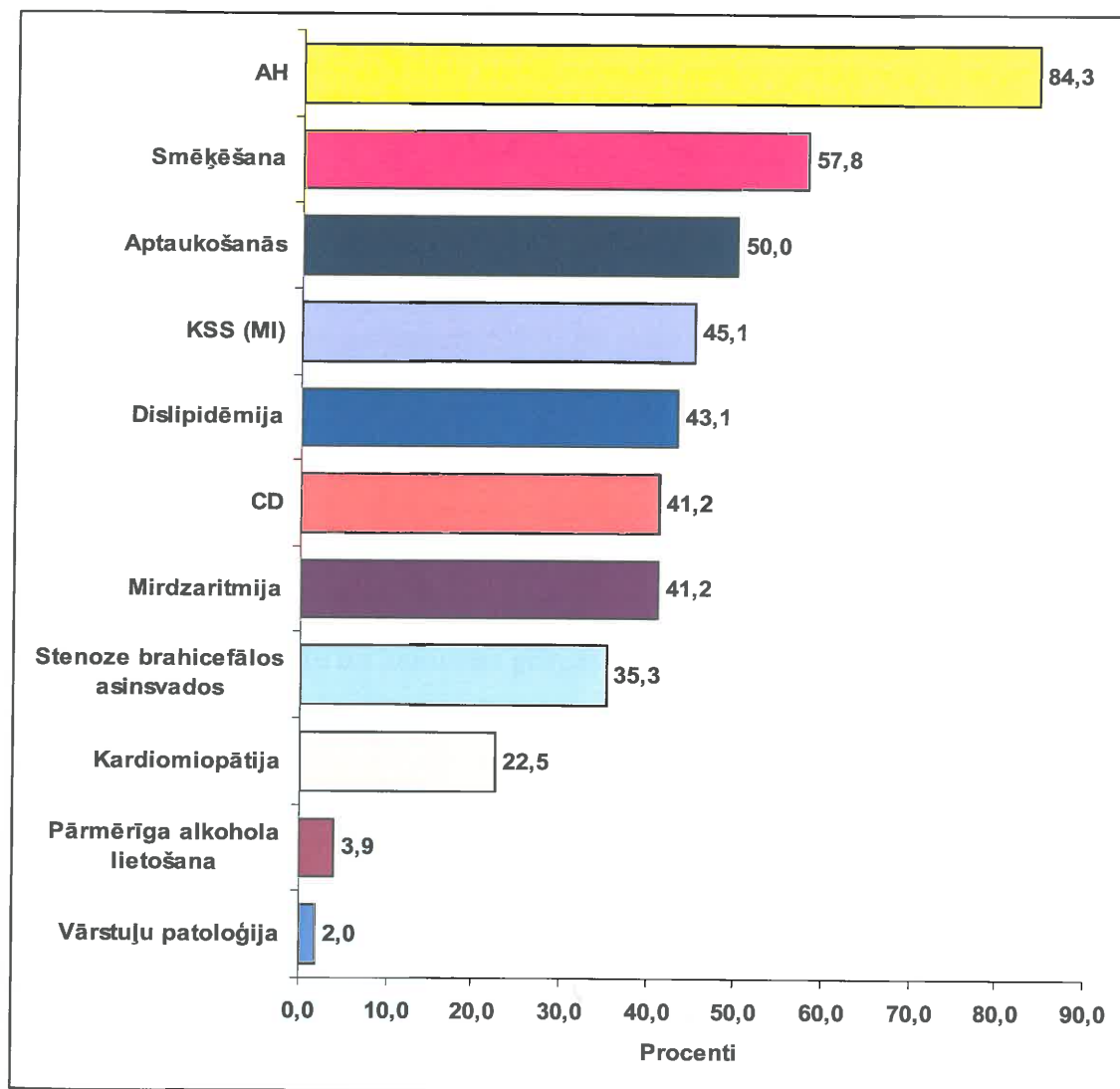
2.3. Datu statistiskā analīze

Iegūto datu apstrāde un analīze tika veikta Rīgas Stradiņa universitātes Fizikas katedrā sadarbībā ar profesoru U. Teibi. Dati tika reģistrēti standarta formās, no kurām tie tika pārveidoti elektroniskā formātā. Statistiskā datu analīze tika veikta ar standarta statistisko datu apstrādes programmu (SPSS for Windows 16.0; SPSS Inc.), izmantojot aprakstošās un analītiskās statistikas metodes. Vidējo lielumu salīdzināšanai tika izmantotas dispersijas analīzes (ANOVA) un t-tests. Gadījumu biežumu izteica procentos, izmantojot daudzfaktoru (vai arī $r \times c$) biežuma tabulas. Rādītāju īpatsvara atšķirības testētas ar Pīrsona χ^2 un Fišera testiem programmā „Statcalc - exe”, bet lielumu savstarpējo saistību novērtēja, izmantojot Pīrsona korelācijas koeficientu.

Atšķirības tika pieņemtas par ticamām, ja $p \leq 0,05$.

3. Rezultāti un to analīze

Cerebrāla infarkta riska faktoru sastopamības biežums pacientu grupā parādīts 18. attēlā.



18. attēls. Pacientiem ar cerebrālu infarktu insulta riska faktoru biežums

Arteriāla hipertensija kā biežākais klasiskais riska faktors bija sastopama 86 no 102 pacientiem (84,3%). Visretāk sastopamais riska faktors bija vārstuļu patoloģija, kura tika konstatēta tikai 2 pacientiem no 102.

Kontroles grupas pacientiem tika analizēts insulta riska faktoru sastopamības biežums. Arteriāla hipertensija, līdzīgi kā pacientu grupā, bija biežāk sastopamais riska faktors. Tomēr sastopamības biežums salīdzinot ar pacientu grupu bija ievērojami retāk – 18 pacientiem no 48 (37,5%). Otrais biežākais riska faktors – smēķēšana, kuru atzīmēja 7 pacientiem no 48 (14,6%). Nākamais biežākais riska faktors dislipidēmija bija konstatēts 6 pacientiem no 48 (12,5%), bet paaugstināts ķermeņa masas indekss 5 no 48 kontroles grupas dalībniekiem (10%). Cukura diabēts un brahiocefālo asinsvadu nozīmīga stenoze tika konstatēta tikai 3 no 48 pacientiem (6%), koronāra sirds slimība un priekškambaru mirdzēšana tikai 1 no 48 pacientiem (4%). Kā riska faktori nevienam kontroles grupas pacientam nebija identificēti pārmērīga alkohola lietošana un vārstuļu patoloģija.

Leikocitozes un paaugstināta fibrinogēna līmeņa sastopamības biežums pacientiem un kontrolgrupas dalībniekiem parādīts 10.tabulā.

10. tabula. Leikocitozes un paaugstināta fibrinogēna līmeņa sastopamības biežums pacientu un kontroles grupās

	Pacientu grupa	Kontroles grupa
Leikocitoze	29 (28%)	3 (6%)
Paaugstināts fibrinogēna līmenis	85 (83%)	2 (4%)

Pacientu grupā leikocitozes un paaugstināta fibrinogēna līmenis asinīs bija sastopams ievērojami biežāk, kas daļēji atspoguļo cerebrāla infarkta attīstības patoģenētiskus mehānismus.

Sabiezēts *intima-media* komplekss bija konstatēts lielākai daļai no pacientiem ar cerebrālu infarktu, un tikai trešdaļai no kontrolgrupas dalībniekiem.(tab.11). Pie tam nozīmīgas stenozes (> 60%) pacientu grupai ar sabiezētu *intima-media* kompleksu bija konstatētas 35 gadījumos un tikai 3 gadījumos kontrolgrupas pacientiem.

11. tabula. Sabiezētas *intima-media* kompleksa sastopamības biežums pacientu un kontroles grupās

	Pacientu grupa (n=102)	Kontroles grupa (n=48)
Sabiezēts <i>intima-media</i> komplekss	85 (83%)	18 (37,5%)

Kā jau bija minēts, *intima-media* kompleksa biezumam normā jābūt līdz 0,9 mm. No 0,9 līdz 1,3 mm kompleksu uzskata par sabiezētu un tās norāda uz aterosklerozes procesu. 12. tabulā parādīts pacientu grupas sadalījums, atkarībā no *intima-media* kompleksa biezuma palielināšanās. No tabulas var redzēt, ka gandrīz pusei (41%) no pacientiem bija maksimālais *intima-media* slāņa sabiezējums.

12. tabula. Pacientu grupas sadalījums, atkarībā no *intima-media* kompleksa biezuma palielināšanās

		Pacientu skaits	%
<i>Intima-media</i> kompleksa biezums (mm)	7	4	4%
	8	3	3%
	9	10	10%
	10	10	10%
	11	22	21%
	12	11	11%
	13	42	41%

Analizējot riska faktoru sastopamības biežumu, dislipidēmija tika analizēta detalizētāk, atkarībā no noviržu tipa lipidogrammā. Meklējot saistību starp hiper-

homocisteinēmiju, mikroorganismu seroprevalenci un riska faktoriem, korelācijas analīze ar katru lipoproteīna paveidu var palīdzēt saprast homocisteīna un infekciozo aģentu darbības mehānismu un lomu aterosklerozes procesā.

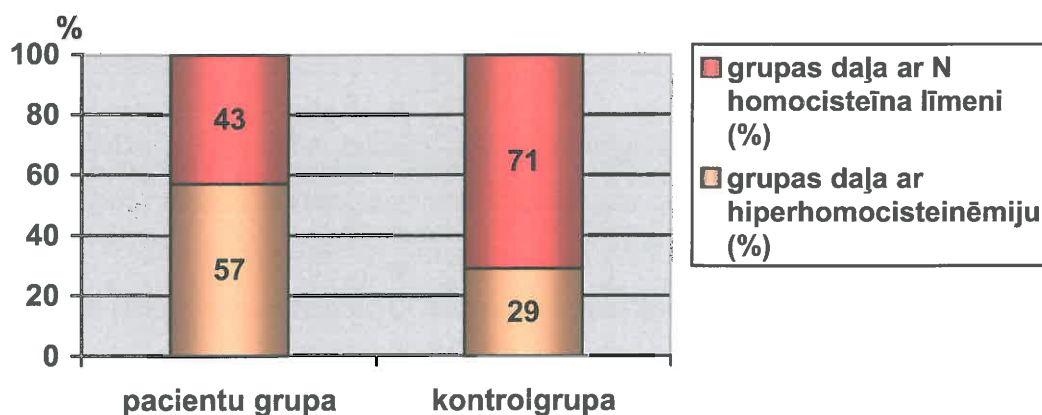
Sadalījuma rezultāti ir sekojoši. Paaugstināts kopējā holesterīna līmenis tika konstatēts 46 pacientiem, paaugstināts triglicerīdu līmenis - 15 pacientiem, zema blīvuma lipoproteīnu paaugstināts līmenis tika konstatēts 47 pacientiem.

3.1. Hiperhomocisteinēmija kā cerebrāla infarkta riska faktors

3.1.1. Klīniskais raksturojums

Vidējais homocisteīna līmenis slimnieku grupā (N = 102) bija $16,3 \pm 6,8 \mu\text{mol/l}$, bet kontroles grupā (N = 48) - $12,8 \pm 4,9 \mu\text{mol/l}$, kas statistiski ticami atšķīrās ($t = 3,26$; $p = 0,001$).

Hiperhomocisteinēmija tika konstatēta 58 no 102 pacientiem slimnieku grupā un 14 no 48 kontrolgrupā, attiecīgi 57% un 29%, kas pēc χ^2 testa statistiski ticami atšķīrās ($\chi^2 = 10,915$; $df = 2$; $p = 0,004$) (sk.19.attēls).



1

9. attēls. Hperhomocisteinēmijas biežums (%) pacientu grupā un kontrolgrupā

Pacientiem vecākiem par 60 gadiem vidējais homocisteīna līmenis bija augstāks nekā pacientiem līdz 60 gadiem ($p=0,17$) (sk.13.tabulu.), kā arī sievietēm vidējais homocisteīna līmenis bija augstāks nekā vīriešiem ($p= 0,21$)(sk. 14.tabulu.).

13. tabula. Homocisteīna līmenis dažādās vecuma grupās pacientiem ar CI

Homocisteīns ($\mu\text{mol/l}$)	Vecums (gadi)	Pacientu skaits	Vidējais homocisteīna lielums	Standarta novirze
	<60	46	14,2	5,5
	>60	104	15,8	6,8

14. tabula. Homocisteīna līmenis dažāda dzimuma pacientiem ar CI

Homocisteīns ($\mu\text{mol/l}$)	Dzimums	Pacientu skaits	Vidējais homocisteīna lielums	Standarta novirze
	Vīr.	87	14,5	5,7
	Siev.	63	15,7	6,4

Netika konstatēta būtiska atšķirība starp homocisteīna vidējiem līmeņiem strādājošiem, nestrādājošiem un pensijas vecuma pacientiem ar cerebrālu infarktu ($p=0,21$) (15.tabula). Grupās ar pirmreizēju un atkārtotu cerebrālu infarktu arī netika konstatēta atšķirība starp homocisteīna vidējo līmeni ($p=0,18$)(16. tabula).

15. tabula. Homocisteīna līmenis dažādu sociālo grupu pacientiem ar CI

Sociālais stāvoklis	Pacientu skaits	Vidējais homocisteīna lielums($\mu\text{mol/l}$)	Standarta novirze
Strādājošie	41	14,4	5,3
Bezdarbnieki	23	15,2	6,5
Pensionāri	86	15,7	6,4

16. tabula. Homocisteīna līmenis pirmreizēja un atkārtota CI grupās

Homocisteīns ($\mu\text{mol/l}$)	Dzimums	Pacientu skaits	Vidējais homocisteīna lielums	Standarta novirze
	pirmreizējs	60	16,3	5,4
	atkārtots	42	17,1	8,1

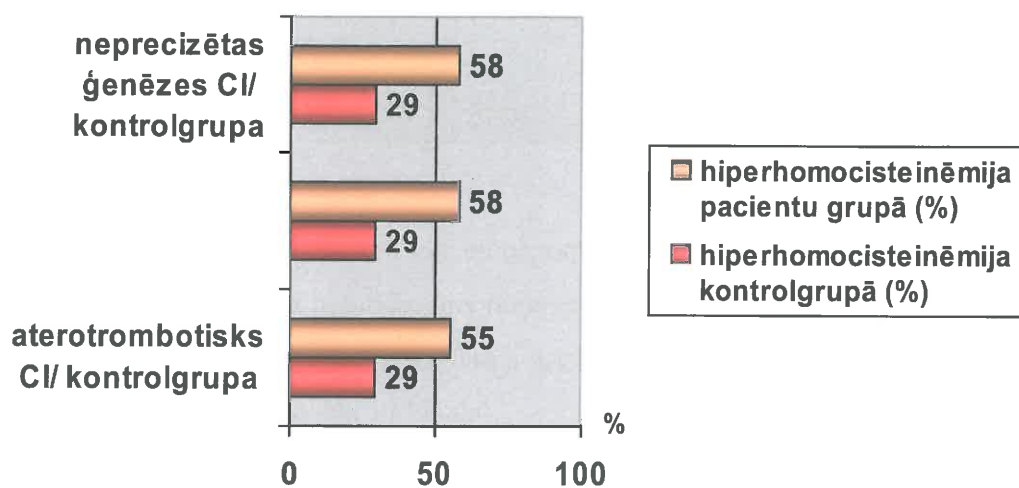
Vidējais homocisteīna līmenis aterotrombotiskās ģenēzes cerebrāla infarkta apakšgrupā – $17,3 \pm 9 \mu\text{mol/l}$, kardioemboliskas ģenēzes cerebrāla infarkta apakšgrupā – $16,1 \pm 5,8 \mu\text{mol/l}$, neprecizētās ģenēzes cerebrāla infarkta apakšgrupā – $15,4 \pm 3,6 \mu\text{mol/l}$, kas pēc dispersiju analīzes (ANOVA) statistiski ticami neatšķirās ($F = 3,957$; $p > 0,05$) (sk. 17.tabulu.).

17. tabula. Homocisteīna līmenis atkarībā no CI subtipa

Cerebrāla infarkta subtips	Pacientu skaits	Vidējais homocisteīna lielums	Standarta novirze
Aterotrombotiskais	36	17,3	9,0
Kardioemboliskais	47	16,1	5,8
Neprecizētas ģenēzes	19	15,4	3,6

3.1.2. Hiperhomocisteinēmijas sastopamība pacientiem ar dažādu cerebrāla infarkta subtipiem

Analizējot hiperhomocisteinēmiju katrā apakšgrupā, aterotrombotiskās ģenēzes CI gadījumos hiperhomocisteinēmija tika konstatēta 20 pacientiem no 36, kas, salīdzinot ar kontrolgrupu, statistiski ticami atšķīrās ($\chi^2=5,95$; $p = 0,015$), savukārt kardioemboliskās ģenēzes CI hiperhomocisteinēmija tika konstatēta 28 pacientam no 47, kas, salīdzinot ar kontrolgrupu, statistiski ticami atšķīrās ($\chi^2=8,9$; $p=0,003$), un neprecizētās ģenēzes CI hiperhomocisteinēmija tika konstatēta 11 pacientiem no 19, kas, salīdzinot ar kontrolgrupu, statistiski ticami atšķīrās ($\chi^2=4,8$; $p=0,028$)(sk. 20.attēls.).



20. attēls. Hiperhomocisteinēmijas sastopamība pacientiem ar dažādu cerebrāla infarkta subtipu

3.1.3. Hiperhomocisteinēmija un citi cerebrāla infarkta riska faktori

Analizējot homocisteīnu pacientu grupā ar KSS anamnēzē (n=46) un pacientiem bez KSS (n=56), vidējais homocisteīna līmenis bija augstāks pacientiem ar pavadošo KSS. Pacientiem ar KSS hiperhomocisteinēmija arī bija sastopama biežāk nekā grupā bez KSS (attiecīgi 60,9 un 53,6%) (skat. 18.tabulu.).

18. tabula. Vidējais homocisteīna līmenis ($\mu\text{mol/l}$) un hiperhomocisteinēmijas biežums pacientiem ar KSS un bez KSS

	Pacienti ar KSS (n=46)	Pacienti bez KSS (n=56)	p
Vidējais homocisteīna līmenis ($\mu\text{mol/l}$)	16,7 \pm 6,2	14,7 \pm 6,5	0,082
Hiperhomocisteinēmijas biežums (%)	28 (60,9%)	30 (53,6%)	0,46

Analizējot homocisteīnu pacientu grupā ar CD anamnēzē (n=42) un pacientiem bez CD (n=60), vidējais homocisteīna līmenis bija augstāks pacientiem ar pavadošo CD. Pacientiem ar CD hiperhomocisteinēmija arī bija sastopama biežāk nekā grupā bez CD (attiecīgi 71,4 un 46,7%) (sk. 19.tabula).

19. tabula. Vidējais homocisteīna līmenis ($\mu\text{mol/l}$) un hiperhomocisteinēmijas biežums pacientiem ar un bez CD

	Pacienti ar CD (n=42)	Pacienti bez CD (n=60)	p
Vidējais homocisteīna līmenis ($\mu\text{mol/l}$)	17,5 \pm 7,7	14,4 \pm 5,7	0,008
Hiperhomocisteinēmijas biežums (%)	30 (71,4%)	28 (46,7%)	0,01

Analizējot hiperhomocisteinēmijas un *C.pneumoniae* seroprevalences iespējamo saistību, statistiski ticama korelācija netika konstatēta. Hiperhomocisteinēmijas grupā seroprevalence pret *C.pneumoniae* tika konstatēta 37 pacientiem no 58, bet normāla homocisteīna līmeņa grupā – 27 no 44 ($p=0,9$). Pārējiem riska faktoriem analīzes rezultāti bija līdzīgi, bez nozīmīgas hiperhomocisteinēmijas sastopamības biežuma prevalences un vidējā homocisteīna līmeņa atšķirībām starp grupām.

Cukura diabēts ir vienīgais klasiskais cerebrāla infarkta riska faktors, ar kuru hiperhomocisteinēmijai tika konstatēta statistiski ticama korelācija ($r=0,224$; $p=0,026$).

3.2. *Chlamydomphila pneumoniae* un Citomegalovīrusa seroprevalences saistība ar cerebrālu infarktu

3.2.1. IgG pret *Chlamydomphila pneumoniae* sastopamība pacientiem ar cerebrālu infarktu un kontrolgrupā

1. IgG antivielas pret *Chlamydomphila pneumoniae* tika konstatētas 64 pacientiem no 102 (62,7%) slimnieku grupā un 17 pacientiem no 48 kontrolgrupā (35,4%). Pacientu dalījums grupās statistiski ticami atšķīrās ($\chi^2 = 9,8$; $df = 1$; $p = 0,002$).

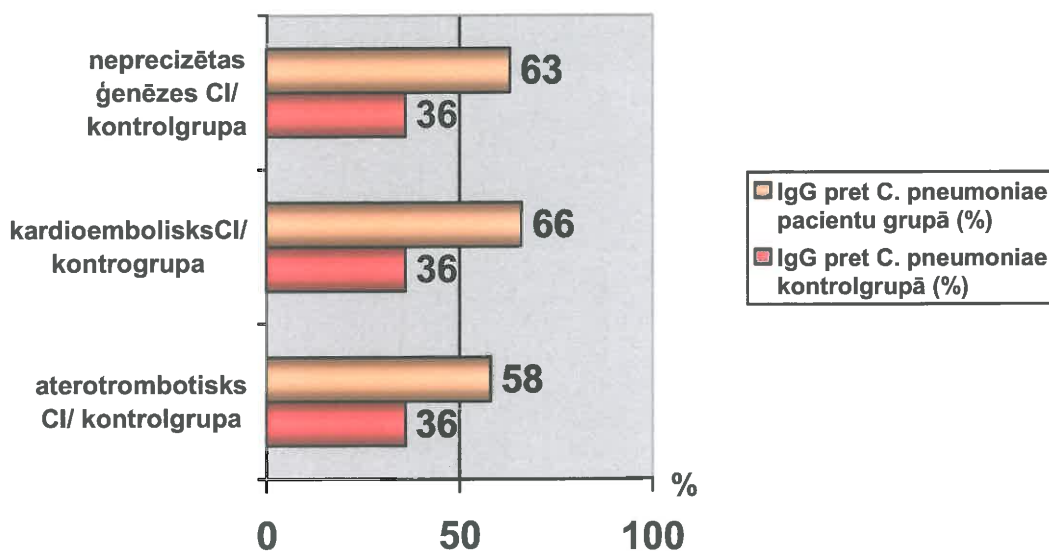
2. Vidējais IgG antivielu līmenis pret *Chlamydia pneumoniae* asins serumā pacientu grupā bija nedaudz augstāks nekā kontrolgrupā, bet rezultāti statistiski ticami neatšķīrās ($t=1,465$; $p=0,15$)(sk. 20.tab.).

20. tabula. Vidējais IgG antivielu līmenis pret *Chlamydomphila pneumoniae* asins serumā pacientu grupā un kontrolgrupā

	Pacientu grupa (n=102)	Kontrolgrupa (n=48)	<i>p</i>
Vidējais IgG antivielu līmenis pret <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> (U)	9,9 U ± 4	8,8 U ± 4,4	0,15

3.2.2. IgG pret *Chlamydomphila pneumoniae* sastopamība pacientiem ar dažādu cerebrāla infarkta subtipu

Analizējot *C. pneumoniae* seroprevalenci katrā apakšgrupā, aterotrombotiskās ģenēzes CI gadījumā, *C.pneumoniae* antivielas tika konstatētas 21 pacientam no 36, kuras, salīdzinot ar kontrolgrupu, statistiski ticami atšķīrās ($\chi^2=4,36$; $p=0,037$). Kardioemboliskās ģenēzes CI grupā antivielas pret *Chlamydomphila pneumoniae* tika konstatētas 31 pacientam no 47, kuras, salīdzinot ar kontrolgrupu, arī statistiski ticami atšķīrās ($\chi^2=8,86$; $p=0,003$). Neprecizētās ģenēzes CI antivielas pret *C. pneumoniae* tika konstatētas 12 pacientiem no 19, kas, salīdzinot ar kontrolgrupu, statistiski ticami atšķīrās ($\chi^2=4,27$; $p=0,039$) (skat. 21.attēls.).



21. attēls. *C. pneumoniae* seroprevalences sastopamība pacientiem ar dažādu cerebrāla infarkta subtipu

Noteikts vidējais antivielu līmenis pret *Chlamydomphila pneumoniae* asins serumā katrā apakšgrupā un kontrolgrupā, kas sava starpā būtiski neatšķīrās ($F=1,21$; $p>0,05$) (sk. 21.tab.).

21. tabula. Vidējais pret *C. pneumoniae* antivielu līmenis asins serumā pacientiem ar dažādiem CI subtipiem

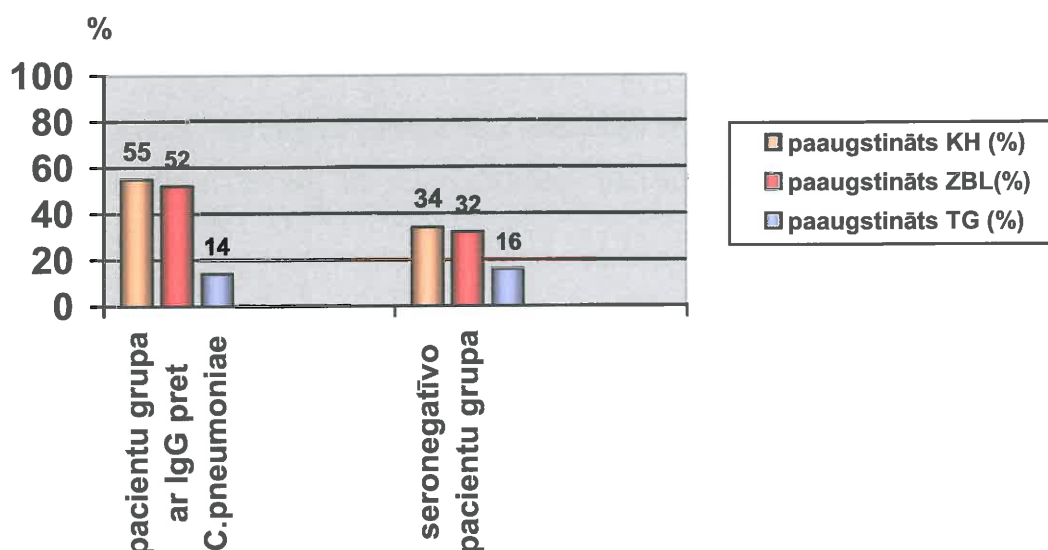
Cerebrāla infarkta subtips	Pacientu skaits	Vidējais IgG līmenis (U)	Standarta novirze
Aterotrombotiskais	36	9,6	5,5
Kardioemboliskais	47	10,2	3,8
Neprecizētas ģenēzes	19	10,3	2,9

3.2.3. *Chlamydomphila pneumoniae* seroprevalences saistība ar cerebrāla infarkta riska faktoriem

Ņemot vērā *C.pneumoniae* aterogēnās īpašības, tika analizēts lipīdu profils pacientiem ar antivielām pret mikroorganismu.

No 64 pacientiem ar IgG pret *C. pneumoniae* :

- paaugstināts KH līmenis tika konstatēts 33 cilvēkiem, bet seronegatīvo pacientu grupā (n=38) – 13 pacientiem ($\chi^2=2,90$; $p=0,089$);
- paaugstināts ZBL līmenis tika konstatēts 35 pacientiem, bet seronegatīvo pacientu grupā (n=38) – 12 pacientiem ($\chi^2=5,12$; $p=0,024$);
- paaugstināts TG līmenis tika konstatēts 9 pacientiem, bet seronegatīvo pacientu grupā (n=38) – 6 pacientiem ($\chi^2=0,06$; $p=0,8$) (sk.22.attēls.).

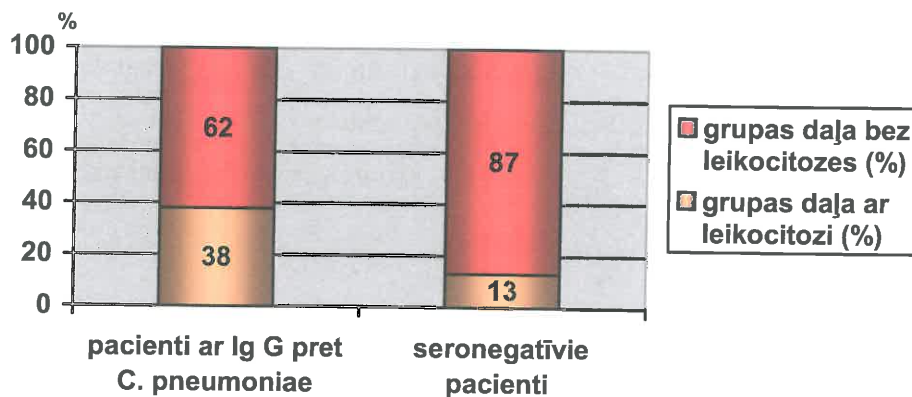


22. attēls. Lipīdu profila analīze pacientiem ar IgG pret *C.pneumoniae* un seronegatīviem pacientiem

Analizējot IgG pret *C. pneumoniae* sastopamības biežumu un tā saistību ar citiem riska faktoriem, statistiski ticamas korelācijas vai sastopamības biežuma atšķirības starp grupām ar un bez riska faktora, netika konstatētas.

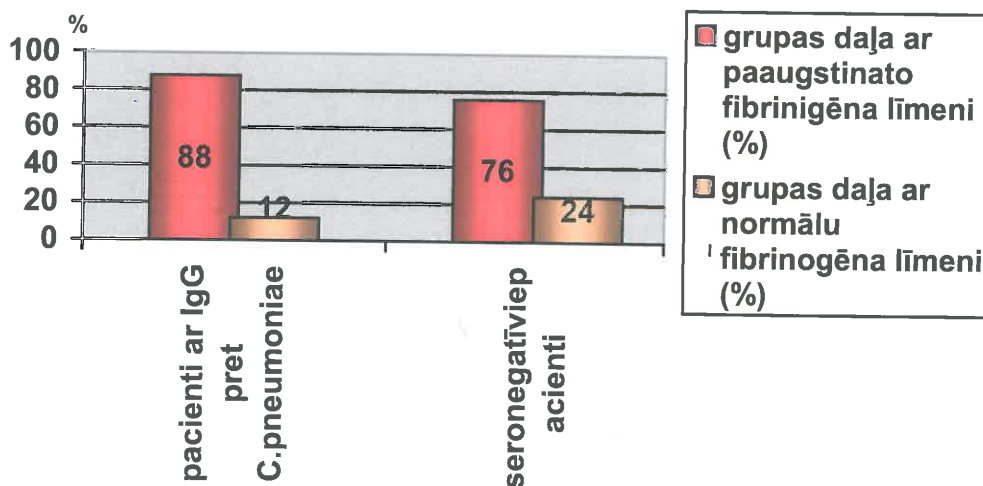
Tika izanalizēta arī *C. pneumoniae* seropozitivitātes iespējamā saistība ar leikocitozi, fibrinogēna līmeni asinīs un *intima-media* kompleksa biezumu.

Leikocitoze pie iestāšanās bija konstatēta 24 pacientiem no 64 ar „+”IgG pret *C.pneumoniae* un 5 no 38 ar „-” IgG ($\chi^2 = 6,94$; $p = 0,008$) (sk.23.attēls.).



23. attēls. Pacientu skaits (%) ar un bez leikocitozes grupās ar IgG pret *C.pneumoniae* un seronegatīviem pacientiem

Paaugstināts fibrinogēna līmenis tika konstatēts 56 pacientiem no 64 ar IgG pret *C. Pneumoniae* un 29 no 38 seronegatīviem pacientiem ($\chi^2 = 2,15$; $p = 0,14$) (sk.24.attēls.).



24. attēls. Pacientu skaits (%) ar un bez paaugstināta fibrinogēna grupās ar Ig G pret *C. pneumoniae* un seronegatīviem pacientiem.

Vidējais fibrinogēna līmenis pacientiem ar antivielām pret *C. pneumoniae* bija augstāks nekā ar seronegatīviem (attiecīgi 4,3 un 3,9).

Analizējot pacientus ar IgG antivielām pret *C. pneumoniae*, statistiski ticama korelācija tika atrasta starp IgG un iekaisuma radītāju – leukocitozi ($r= 258$; $p=0,009$), antivielām pret *Chlamidophila pneumoniae* un ZBL ($r=0,221$; $p=0,026$). Korelācija ar citiem insulta riska faktoriem netika atrasta.

3.2.4. Ig G pret CMV sastopamība pacientiem ar cerebrālu infarktu

1. IgG antivielas pret CMV tika atrastas 97 pacientiem no 102 (95%) slimnieku grupā un visiem kontrolgrupas dalībniekiem. Rezultāti starp grupām statistiski ticami neatšķīrās ($\chi^2=2,43$; $p=0,12$).

2. Vidējais CMV antivielu līmenis asins serumā pacientu grupā bija nedaudz augstāks nekā kontrolgrupai, bet rezultāti statistiski ticami neatšķīrās ($t=1,274$; $p=0,21$) (sk.22.tab.).

22. tabula. Vidējais antivielu līmenis pret CMV asins serumā pacientu grupā un kontrolgrupā

	Pacientu grupa (n=102)	Kontrolgrupa (n=48)	p
Vidējais antivielu līmenis pret CMV (IU/ml)	6,4 ± 2,6	5,8 ± 2,7	0,21

3.2.5. Ig G pret CMV sastopamība pacientiem ar dažādu cerebrāla infarkta subtipu

Tika noteikts vidējais antivielu līmenis pret CMV asins serumā katrā apakšgrupā un kontrolgrupā, tas statistiski neatšķīrās ($F=3,27$; $p>0,05$) (sk.23.tabulu.).

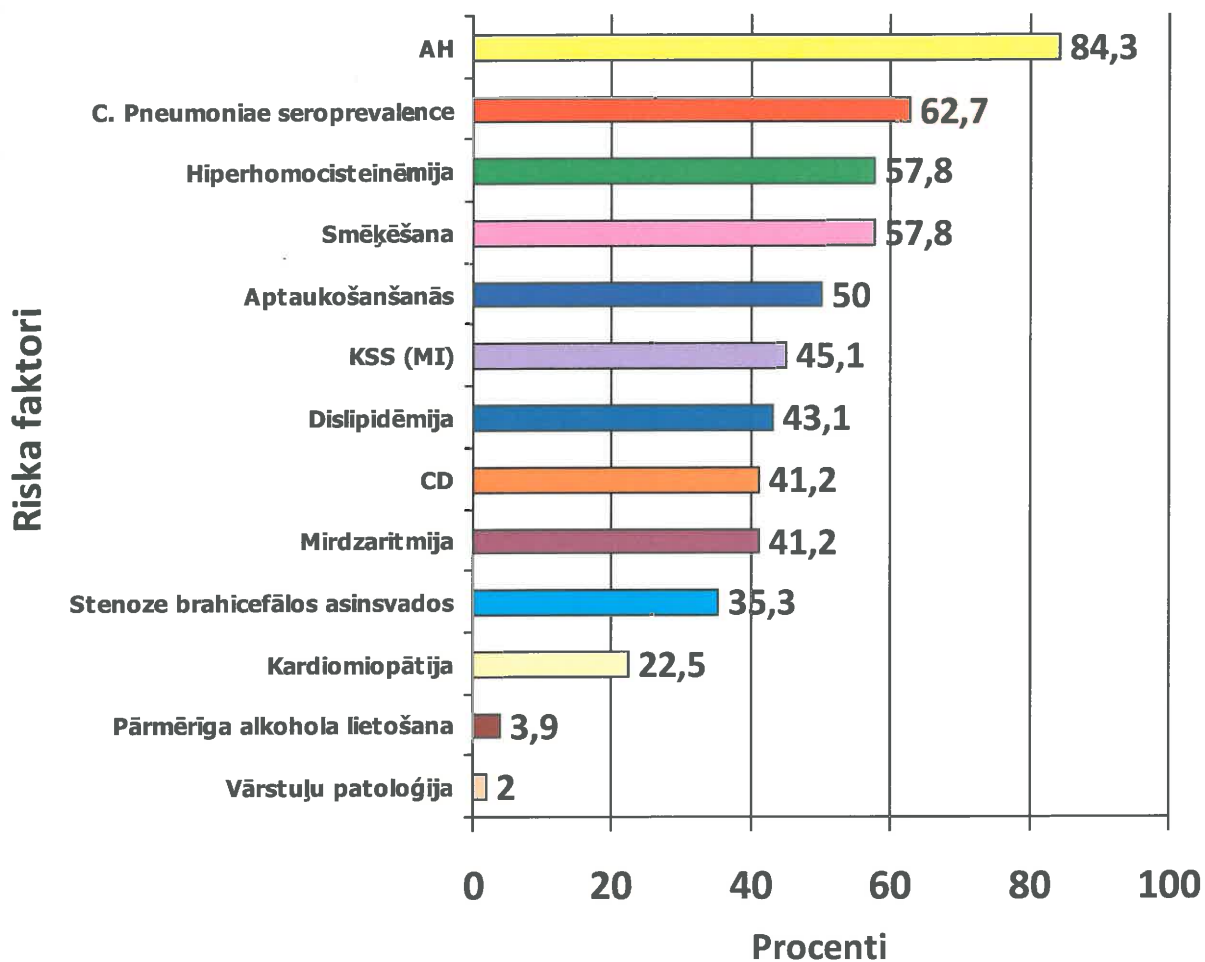
23. tabula. Vidējais antivielu līmenis pret CMV asins serumā pacientiem ar dažādiem CI subtipiem

Cerebrāla infarkta subtips	Pacientu skaits	Vidējais IgG līmenis (IU/ml)	Standarta novirze
Aterotrombotiskais	36	6,39	2,42
Kardioemboliskais	47	7,02	2,06
Neprecizētas ģenēzes	19	5,02	3,44

3.2.6. CMV seroprevalences saistība ar citiem cerebrāla infarkta riska faktoriem

1. Analizējot CMV seroprevalenci, statistiski ticama korelācija tika atrasta ar starp IgG pret CMV un iekaisuma rādītāju – leukocitozi ($r=0,282$; $p=0,004$), antivielām pret CMV un KSS ($r=0,239$; $p=0,022$), antivielām pret CMV un *intima-media* kompleksa biezumu ($r=0,221$; $p=0,026$). Korelācija ar citiem insulta riska faktoriem netika atrasta.

Pacientu grupas raksturojums pēc insulta riska faktoru sastopamības biežuma, ņemot vērā izanalizētus riska faktorus (sk. 26.attēlu.)



26. attēls. Riska faktoru sastopamības biežums pacientu grupa ar CI

Diskusija

Promocijas darba mērķis bija izpētīt hiperhomocisteinēmiju un mikroorganismu seroprevalenci kā relatīvi jaunus CI riska faktoros, izvērtējot katra faktora nozīmīgumu Latvijas iedzīvotājiem. Pētījumā homocisteīns, *C pneumoniae* un CMV seroprevalence tika apskatīti ne tikai kā izolēti un neatkarīgi riska faktori, bet arī tika analizēta šo faktoru iespējamā savstarpējā mijiedarbība, kā arī mijiedarbība ar citiem cerebrāla infarkta riska faktoriem. Svarīgi bija noskaidrot, kuram CI subtipam (aterotrombotiskam vai kardioemboliskam) iepriekšminētajiem riska faktoriem ir lielāka nozīme, ar nolūku pilnveidot pieeju insulta pacientu sekundārās profilakses problēmai.

Jāatzīmē, ka kontrolgrupas atlase mērķtiecīgi veidota, lai dalījums starp dzimumiem, kā arī vecuma grupās, būtu apmēram vienāds ar pacientu grupu. Kā jau tika minēts, pētījuma mērķis bija savā starpā salīdzināt kardioembolisko un aterotrombotisko CI subtipu saistību ar analizējamiem riska faktoriem. Pētījumā pacienti tika dalīti atbilstoši TOAST kritērijiem – divās apakšgrupās. Daļai pacientu bija gan aterotrombotiska, gan kardioemboliska CI riska faktori, un tie (atbilstoši TOAST kritērijiem) tika iekļauti atsevišķā – trešajā – neprecizētas etioloģijas CI subgrupā. Vidējais pacientu vecums dažādiem subtipiem bija ar statistiski ticamu atšķirību ($p=0,004$). Augstākais vidējais pacientu vecums bija kardioemboliskā CI subgrupā, zemākais – neprecizētās etioloģijas grupā. Šo faktu var izskaidrot ar atšķirīgu katras CI apakšgrupas patoģenēzi un etioloģiju. Acīmredzot, ja pacientam kombinējas gan aterotrombotiskā, gan kardioemboliskā CI riska faktori, vidējais pacientu vecums samazinās salīdzinoši ar pacientiem, kuriem riska faktori atbilst vienam CI subtipam.

Definējot pētījuma pacientu izslēgšanas kritērijus, tika ņemti vērā faktori, kuri ietekmē homocisteīna līmeni (izņemot cukura diabētu), neatbilstošs pacienta CI subtips (pēc TOAST), kā arī insulta veids (tikai išēmiskais).

Analizējot ārstēto pacientu funkcionālo stāvokli pirms un pēc cerebrovaskulārā notikuma, var secināt, ka lielākā daļa pacientu (53 cilvēki) tika izrakstīti no stacionāra bez nozīmīgas vai ar nelielu nespēju (Rankina skalas 0, 1. un 2. pakāpe), pārējie 48 pacienti tika izrakstīti ar mērenu un smagu nespēju (Rankina skalas 3., 4. un 5. pakāpe). Pēc pasaules literatūras datiem, apmēram 55% no insulta pacientiem tiek izrakstīti no stacionāra ar saglabātu spēju neatkarīgi veikt ikdienas aktivitātes. [144] Lielākajai daļai

pacientu (85 pacientiem) pirms insulta nebija neiroloģiskas simptomātikas vai funkcionālais stāvoklis bija bez nozīmīgas nespējas (Rankina skalas 0, 1. pakāpe). Tikai 17 pacientiem bija noteiktas pakāpes nespēja jau pirms insulta (Rankina skalas 2, 3., 4. un 5. pakāpe). Šis fakts vēlreiz atgādina, ka insults ir nopietna invalidizējoša saslimšana, kura dezintegrē pacientu no sabiedrības un liek meklēt jaunas iespējas, kā arī pilnveidot jau esošās insulta profilakses metodes.

Hiperhomocisteinēmija kā cerebrāla infarkta riska faktors

Hiperhomocisteinēmija ir viens no relatīvi jauniem un modificējamiem cerebrāla infarkta riska faktoriem. Šajā pētījumā vidējais homocisteīna līmenis bija augstāks pacientu grupā, salīdzinot ar kontrolgrupu ($p=0,001$). Arī hiperhomocisteinēmijas sastopamības biežums bija augstāks pacientu grupā ($p=0,004$). Ņemot vērā, ka abi rezultāti bija ar statistiski ticamu atšķirību, var secināt – pētījums ir pierādījis, ka hiperhomocisteinēmija ir cerebrāla infarkta riska faktors arī Latvijas iedzīvotājiem. Pacientiem, kuri vecāki par 60 gadiem, homocisteīna vidējais līmenis bija augstāks, nekā pacientiem līdz 60 gadu vecumam ($p=0,17$), kā arī sievietēm vidējais homocisteīna līmenis bija augstāks nekā vīriešiem ($p=0,21$).

Analizējot literatūras avotus, kuros ir epidemioloģiska rakstura pētījumi saistībā ar hiperhomocisteinēmiju un CI, izrādījās, ka rezultāti dažādos pētījumos ir ļoti atšķirīgi, ko galvenokārt var izskaidrot ar to dizainu un populācijas etniskām īpatnībām. Tomēr lielākā daļa pētījumu [41; 42; 56; 57; 58], pierādījusi pozitīvu saistību starp hiperhomocisteinēmiju un insultu, kas tika apstiprināti arī šajā darbā. Vecums un dzimums ir divi faktori, kuri ietekmē homocisteīnu. Folātu, B6, B12 vitamīnu deficīts un nieru funkcijas pasliktināšanās veciem cilvēkiem ir faktori, kuri izmaina homocisteīna līmeni. Ar to ir izskaidrojams homocisteīna līmeņa pieaugums mūsu pētījumā vecākiem pacientiem.

Ir zināms, ka homocisteīna līmenis strauji pieaug postmenopauzes periodā, un sievietēm šis process notiek ātrāk nekā vīriešiem. Iemesls ir hormonālas izmaiņas – stingri negatīva korelācija starp estradiola līmeni un Hcy sievietēm postmenopauzes periodā. [132; 133] Mūsu pētījuma dati atspoguļo šo faktu.

Daži autori uzsver, ka paaugstināts homocisteīna līmenis potencē tieši lielo asinsvadu aterosklerozi [134; 135; 136; 137], izsaucot aterotrombotiskās ģenēzes cerebrālu infarktu. Citiem autoriem ir pretējs viedoklis, ka hiperhomocisteinēmija ir nozīmīgs riska faktors tieši kardioemboliskam insultam. [138] Mūsu pētījumā hiperhomocisteinēmijas biežums ir statistiski ticami augstāks pacientu grupā, salīdzinot ar kontrolgrupu, kā arī visās cerebrāla infarkta subtipu grupās atsevišķi. Šis fakts apstiprina, ka homocisteīns ir nozīmīgs riska faktors gan aterotrombotiskam, gan kardioemboliskam insultam, kas ir saistīts ar aterosklerozes esamību lielākai daļai kardioembolisko CI pacientu. Jāpiebilst, ka šajā pētījumā grupai ar aterotrombotisku cerebrālu infarktu vidējais Hcy līmenis ir augstāks nekā citu subtipu grupās. Tomēr, vidējie homocisteīna līmeņa rādītāji starp CI subtipu grupām neatšķiras statistiski ticami, kas ļauj domāt par aterotrombozes un aterosklerozes procesa nozīmi visiem insulta subtipiem un apstiprina hiperhomocisteinēmijas ietekmi uz asins koagulācijas sistēmu.

Lai gan homocisteīns tiek definēts kā neatkarīgs insulta riska faktors [139; 140], ir vairāki pētījumi, kuri norāda uz hiperhomocisteinēmijas saistību ar citiem vaskulāriem riska faktoriem, tādiem kā arteriāla hipertensija, cukura diabēts, smēķēšana u.c. [141; 142] Analizējot pacientu grupas ar cukura diabētu un bez cukura diabēta, mūsu pētījumā tika secināts, ka diabēts ir vienīgais vaskulārais riska faktors, kuram ir izdevies atrast statistiski ticamu korelāciju ar hiperhomocisteinēmiju ($p=0,026$). Pacientu grupai ar cukura diabētu, hiperhomocisteinēmijas sastopamības biežums, kā arī vidējais homocisteīna līmenis, bija augstāks, nekā pacientiem bez cukura diabēta. Cukura diabēts ir slimība, kura ietekmē nieru funkciju, asociējas ar albumīnu paaugstinātu ekskreciju un bieži kombinējas ar perniciozo anēmiju. Visi šie faktori ietekmē homocisteīna līmeni, paaugstinot to. Atkarībā no slimības stadijas, nieru funkcijas, vitamīnu statusa un diabēta ārstēšanas taktikas, mainās arī homocisteīna līmenis asinīs. Ņemot vērā šo faktu, var secināt, ka savlaicīga un korekta diabēta ārstēšana palīdz ilgāk pasargāt pacientu no hiperhomocisteinēmijas un tās progresēšanas.

Atsevišķi tika analizētas pacientu grupas ar hiperhomocisteinēmiju un KSS, hiperhomocisteinēmiju un *C.pneumoniae* seroprevalenci. Abās grupās pārliecinošas korelācijas starp riska faktoriem netika konstatētas, kaut gan vidējais homocisteīna līmenis gan KSS grupā, gan *C. pneumoniae* grupā bija augstāks.

20 līdz 40% no populācijas ir smēķētāji, 20% no tiem regulāri pārmērīgi lieto alkoholu, kas ietekmē organisma vitamīnu statusu. Daudz indivīdu vairākas reizes dienā lieto kofeīnu saturošus dzērienus (piem., kafija), populācijā pietiekami izplatītas ir arī gastrointestinālā trakta, vairogdziedzera un nieru saslimšanas. Jāatceras arī par ģenētiski determinētu hiperhomocisteinēmiju, kura atkarībā no gēna mutācijas un populācijas etniskām īpatnībām var būt sastopama pat līdz 40%.

Ņemot vērā iepriekšminētos faktus, var secināt, ka ikviens hiperhomocisteinēmijas gadījums ar lielāku varbūtību ir multifaktoriāls. Zinot faktoros, kas potenciāli var ietekmēt homocisteīna līmeni, paaugstinot to, tā korekciju var uzsākt ar dzīves stila maiņu un diētu. Dažos gadījumos (hroniskas slimības, ģenētisks defekts u.c.) dzīves veida korekcija un diēta nav pietiekoši efektīvi paņēmieni, lai sasniegtu normālu homocisteīna līmeni, un jāsāk medikamentoza terapija. Šajā darbā netika precizēta iespējamā etioloģija katram pacientam, bet ņemot vērā to, ka vairāk nekā 90% no pētījuma hiperhomocisteinēmijas pacientiem bija vieglas pakāpes hiperhomocisteinēmija, var secināt, ka paaugstināta homocisteīna līmeņa pamatā ir neveselīgs dzīves veids un vitamīnu deficīts, kas ir pietiekami viegli koriģējams.

2009. gadā izdotajās cerebrāla infarkta un transitoras išēmiskas lēkmes sekundārās profilakses vadlīnijās, kas balstās uz Amerikas un Eiropas vadlīnijām, rekomendēta multivitamīnu preparātu nozīmēšana ar adekvātu B6 vitamīna devu (1,7 mg dienā), B12 (2,4 μg dienā), folijskābi (400 μg dienā) pacientiem, kam konstatē hiperhomocisteinēmiju (>10 mmol/l) un anamnēzē ir pārciests CI vai TIL. [143] Pēc P. Stradiņa KUS datiem no apmēram 500 pacientiem, kuri 2009. gadā ārstējās Neuroloģijas klīnikā ar diagnozi cerebrāls infarkts, diviem tika noteikts homocisteīna līmenis un vēl 3 pacientiem tika rekomendēts noteikt to ambulatori. Nevienam pacientam pēc pārciesta insulta netika rekomendēts uzsākt multivitamīnu lietošanu sekundārās profilakses nolūkos.

Ņemot vērā valsts ekonomisko stāvokli un pētījuma datus, kā arī vairāku homocisteīnu ietekmējošo faktoru identifikāciju šī pētījuma pacientiem, jāapsver iespēja vitamīnu terapijas nozīmēšanai visiem pacientiem pēc pārciesta CI, pievēršot īpašu uzmanību pacientiem ar cukura diabētu un KSS. Jāpiebilst, ka folskābi un B vitamīnu saturošie medikamenti kopā ar veselīgu dzīves veidu ir salīdzinoši lēts, drošs un efektīvs ceļš, kas var palīdzēt uzlabot sekundārās profilakses rezultātus insulta pacientiem. (145)

***C. pneumoniae* seroprevalences saistība ar cerebrālu infarktu**

Pirmo reizi iespējama saistība starp *C.pneumoniae* seroprevalenci un insultu tika konstatēta 1988. gadā seroloģiskā pētījumā Somijā. No tā laika jau vairāk nekā 500 raksti ir veltīti mikroorganisma saistībai ar aterosklerozi un insultu. Mūsu pētījumā, analizējot *C.pneumoniae* seroprevalenci pacientu grupā un kontrolgrupā, tika konstatēta statistiski ticama atšķirība starp grupām. Pozitīvas IgG antivielas pacientu grupā bija sastopamas 62,7%, bet kontrolgrupā - tikai 35,4% ($p=0,002$). Turklāt, jānorāda, ka seroprevalences sastopamība bija augstāka arī katrā CI subtipu grupā, salīdzinot ar kontrolgrupu. Šis fakts norāda uz ateroskrozes procesa iesaistību katrā no cerebrāla infarkta subtipiem, jo tieši ar to saista *C.pneumoniae* nozīmīgumu. Salīdzinot rezultātus ar literatūras datiem, var secināt, ka sastopamība pacientu grupā atbilst citu pētījumu iegūtiem rezultātiem, savukārt kontrolgrupas rādītāji literatūras avotos svārstās no 15% līdz pat 60%. Tādu rezultātu dažādību var izskaidrot gan ar atšķirīgo metožu pielietošanu, kuras izmanto hlamīdijas noteikšanai, gan ar populācijas izvēles kritērijiem un etniskām īpatnībām.

Vidējais *C.pneumoniae* antivielu līmenis abās grupās statistiski ticami neatšķirās, toties nedaudz lielāks bija pacientu grupā ($p=0,15$). Savā starpā arī būtiski neatšķirās vidējais IgG līmenis katrā cerebrāla infarkta subtipu grupā.

Runājot par hlamīdijas seroprevalences saistību ar citiem cerebrāla infarkta riska faktoriem, nedaudz vairāk gribas akcentēt dislipidēmiju. Ir zināms, ka lipīdu izpēte ir viens no dominantiem virzieniem ateroskrozes pētījumos. Dabā pastāv ļoti daudz dažādu lipīdu un tauku ar savu lomu un nozīmi. Skaidrs, ka tie ir nepieciešami gan organisma šūnu uzbūves procesā, gan enerģētiskās funkcijas uzturēšanai. No asinīm holesterolu šūnām piegādā ZBL, kuru izmanto kā transportieri. Pēc populārākās teorijas lipīdi (zema blīvuma lipoproteīni) infiltrē caur arteriālo sienīgu un peneterē intīmā, tādā veidā stimulējot ateroskrozes attīstību. Ir arī citas teorijas, kas apgalvo, ka lipīdu produkcija ateromā ir kompleks process un hlamīdijas var aktīvā veidā piedalīties tajā. Kā jau tika minēts, hlamīdija ir obligāti intracelulārais mikroorganisms, kurš ne tikai izmanto saimnieka metaboliskos procesus, bet arī prasa saimnieka barību un lipīdus, lai izdzīvotu. Ceļš, kurā mikroorganismi izmanto saimnieka lipīdus, modificē izmantojamās vielas. Šūna, kura inficēta ar hlamīdiju, ZBL vairs nepilda savas funkcijas, bet pārvēršas

par hlamīdijas „kalponi”. *C. pneumoniae* bloķē normālu šūnu metabolismu, nogādājot holesterolu Goldži kompleksā. Pēc tam holesterols tiek izmantots, gan kā būvmateriāls parazītu vakuolām, elementārķermenīšu šūnu sienai, gan kā barība. Tikai tad, kad hlamīdija pamet šūnu, izmantotais holesterīns atbrīvojas, bet diemžēl, holesterola kristāla veidā, ko nevar izmantot šūnai nepieciešamo funkciju pildīšanai.

Promocijas darbā veiktajā pētījumā tika analizēts lipīdu profils pacientiem ar IgG antivielām pret mikroorganismu un seronegatīviem pacientiem. Rezultāti parādīja, ka ZBL paaugstināts līmenis tika konstatēts daudz biežāk tieši *C. pneumoniae* seropozitīvo pacientu starpā ($p=0,024$). Šis fakts liek vēlreiz aizdomāties par riska faktoru savstarpējo iedarbību cilvēka organismā un pārdomāt lipīdu lomu aterosklerozes procesā.

Infekcijas korelācija ar iekaisuma rādītājiem ir vēl viens interesants jautājums, par ko jādiskutē detalizētāk. Zināms, ka pastāv virkne marķieru un mediatoru, kuri norāda uz akūto vai hronisko iekaisuma procesu vai organisma imūno atbildi uz to. Vairāki no tiem (C reaktīvais proteīns, fibrinogēns u.c.) ir plaši pētīti aterosklerozes un insulta pacientiem. Leikocītu skaits un fibrinogēna līmenis šajā pētījumā tika analizēts kā visvienkāršākā rutīnas analīzes, kas viegli pieejamas klīnikās jau uzņemšanas nodaļas etapā. Pētījuma rezultāti parādīja statistiski ticamu IgG antivielu pret *C.pneumoniae* korelāciju ar leikocitozi ($p=0,008$), bet negatīvus rezultātus attiecībā uz hlamīdiju un fibrinogēnu korelāciju ($p=0,14$). Leikocītiem (makrofāgi un limfocīti) ir svarīga loma aterosklerozes procesa attīstībā. Leikocītu skaits korelē ar aterosklerozes progresēšanu (146) (147), KSS (148) (149) un insultu (150) (151). Makrofāgi un T-limfocīti ir saskatāmi ateromās pat agrīnās slimības stadijās, norādot uz imūno reakciju kā pamatmehānismu aterosklerozes procesā. Vai hroniskā infekcija ir viens no faktoriem, kas potencē ateroģenēzi un ko atspoguļo leikocitoze? Ņemot vērā mūsu pētījuma datus, var domāt par tādu mehānismu *C. pneumoniae* seropozitīvo pacientu grupā.

Paaugstināts fibrinogēna līmenis ir neatkarīgs cerebrāla infarkta riska faktors. (152) (153) Fibrinogēna līmenis paaugstinās pēc insulta, un to saista ar paaugstinātu atkārtota cerebrovaskulāra notikuma risku. Ir pierādīts, ka pacientiem ar CI un pavadošo infekciju fibrinogēna līmenis ir augstāks nekā tiem, kuriem pavadoša infekcija nav konstatēta (154).

CMV seroprevalences saistība ar cerebrālu infarktu

CMV infekcija ir plaši izplatīta populācijā, tādēļ to nevar uzskatīt par specifisku riska faktoru. Literatūras dati par CMV infekciju un insultu ir pretrunīgi. Ir pētījumi, kuri apstiprina CMV saistību ar CI, bet tomēr lielākā daļa pētījumu uzsver CMV infekcijas lomu tikai kombinācijā ar citiem vaskulāriem riska faktoriem, atzīmējot korelāciju ar vīrusa antivielu titra pieaugumu. Līdzīgi rezultāti iegūti mūsu pacientiem.

Promocijas darba pētījumā 93% visu pacientu grupā un 100% no kontroles grupas indivīdiem tika konstatētas antivielas pret CMV. Tādi rezultāti norāda, ka ne antivielas pret CMV esamība, ne to vidējā koncentrācija, kura bija nepārliciecināmi augstāka pacientu grupā ($p=0,21$), nevar būt uzskatāma par iespējamo cerebrāla infarkta riska faktoru. Literatūrā citomegalovīrusu saista ar asinsvadu gludās muskulatūras proliferāciju (155) un palielinātu *intima-media* kompleksu biezumu (156). Veiktajā pētījumā tika konstatēta korelācija starp CMV IgG antivielu līmeni un *intima-media* kompleksa biezumu ($r=0.221$, $p=0.026$). Literatūras dati par citomegalovīrusu infekcijas nozīmi kombinācijā ar citiem riska faktoriem, piemēram, koronāro sirds slimību (157) un leukocitozi. (158), apstiprinājās arī mūsu darbā. Pētījumā konstatēta saistība starp IgG antivielām pret CMV un leukocitozi ($p = 0,004$), koronāro sirds slimību ($p = 0.022$).

Mūsdienās pētījumi joprojām nespēj sniegt viennozīmīgu atbildi par infekcijas lomu insulta etioloģijā. Trūkst pētījumu, kuros būtu iesaistīts liels cilvēku skaits, nav arī vienota viedokļa par pētījuma dizainu un kritērijiem, pēc kuriem atlasa pacientus un veido kontrolgrupu. Cerebrāla infarkta klasifikācijas kritēriji ne visos pētījumos ir unificēti. Nopietns jautājums ir laboratorijas diagnostikas metodes izvēle, kuru izmanto mikroorganisma identifikācijai un infekcijas esamības noteikšanai. Šodien ir pieejamas ļoti dažādas metodes un dažādi testi, kurus pielieto diagnostikai. Ne visas metodes ir pietiekami informatīvas, tām atšķiras jūtīgums un specifiskuma līmenis. Tomēr katra laboratorija un klīnika izvēlas to metodi, kura ir pieejama, ņemot vērā valsts ekonomisko stāvokli un diagnostiskā dienesta līmeni. Nav vienota standarta, kas rekomendētu katra mikroorganisma identifikācijai noteiktu metodi.

Populācijas veselība, valsts budžeta racionāla izmantošana un cilvēka dzīves kvalitāte – jautājumi, kuru aktualitāte liek turpināt efektīvākas insulta problēmas

risinājuma meklēšanu. Tomēr vairākas problēmas ir jāatrisina, lai apstiprinātu infekcijas teoriju un tās lomu insulta etioloģijā. Katrs jauns pētījums ir vēl viens solis, kas var palīdzēt salikt kopā sarežģīto problēmas mozaīku un atrast atbildes uz uzdotajiem jautājumiem.

Veicot savu pētījumu mums izdevies apstiprināt hiperhomocisteinēmijas lomu cerebrāla infarkta attīstības procesā arī Latvijas populācijas iedzīvotājiem, kurus var salīdzināt ar līdzīgiem pētījumiem citās Eiropās valstīs un pasaulē, izdarot secinājumus. Sadaļā par mikroorganismu seropositivitāti iegūtie dati par seroprevalenci ļauj salīdzināt populācijas statusu ar citu valsts līdzīgu pētījumu rezultātiem, un ir nopietns pamatojums pētījuma turpinājumam sastībā ar *Chlamydomphila pneumonia* pierādīšanu natīvajos preparātos, kas ir dārgs un darbietilpīgs process.

Secinājumi

1. Hiperhomocisteinēmija ir nozīmīgs riska faktors aterotrombotiska, kardioemboliska un neprecizētās ģenēzes cerebrāla infarkta subtipiem. Cerebrālā infarkta slimniekiem ar cukura diabētu homocisteīna līmenis ir augstāks (salīdzinot ar CI slimniekiem bez CD), kas norāda uz to kā slimību, kura ietekmē homocisteīna līmeni.

2. *C.pneumoniae* seroprevalences biežums ir augstāks cerebrāla infarkta pacientu grupās, kas apstiprina tā lomu insulta attīstībā visiem cerebrāla infarkta subtipiem. *C.pneumoniae* seroprevalences saistība ar dislipidēmiju (paaugstinātu zema blīvuma lipoproteīnu līmeni) norāda uz mikroorganisma aterogēnām īpašībām.

3. Nav konstatēta atšķirība, analizējot IgG sastopamību pret CMV pacientu un kontroles grupās.

4. Homocisteīna noteikšanu var rekomendēt atkārtota cerebrāla infarkta attīstības riska izvērtēšanai, īpaši pacientiem ar cukura diabētu.

Praktiskie ieteikumi

1. Homocisteīna līmeņa noteikšana var uzlabot cerebrālā infarkta riska faktoru prognostisku vērtību

2. Hiperhomocisteinēmijas un citu insulta riska faktoru korekcija var mazināt cerebrālā infarkta attīstības risku

3. *C.pneumoniae* seroprevalences noteikšana slimniekiem ar augsto cerebrālā infarkta risku var palīdzēt profilaktiskās terapijas izvēlē (priekšroku dodot preparātiem ar prethlamīdiju iedarbību)

Pateicības

*Izsaku lielu pateicību darba vadīšanā asociētam profesoram **Andrejam Milleram** un docentei **Elvīrai Smelterei**.*

*Par metodiskiem ieteikumiem sirsnīgs paldies profesorei **Inārai Loginai**, profesorei **Jutai Kroičai**, docentei **Angelikai Krūmiņai** un docentei **Evijai Miglānei**.*

*Par darba laboratorijas daļu un vērtīgām konsultācijām pateicos P. Stradiņa KUS Klīniskās imunoloģijas centra vadītājai dr. **Intai Jaunalksnei** un P. Stradiņa KUS Centrālās laboratorijas vadītājai dr. **Artai Balodei**.*

*Pateicos kolēģiem dr. **Paulam Aucem**, dr. **Lanai Vainšteinei**, dr. **Inesei Irbei**, dr. **Ildzei Krieviņai** par atsaucību, atbalstu un izpalīdzību ikdienas darbu veikšanā.*

*Paldies RSU zinātņu prorektorei Dr. habil. med. profesorei **Ivetai Ozolantai** un zinātniskajai sekretārei **Ingrīdai Kreilei** par sniegtajām konsultācijām doktorantūras laikā.*

*Par metodiskiem ieteikumiem iegūto rezultātu statistiskajā analīzē pateicos profesoram **Uldim Teibem**.*

Literatūra

1. Murray CJL, Lopez AD: Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global burden of disease study. *Lancet* 1997.-349:1436-1442 p.
2. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-1757.
3. Sandercock PA, Warlow CP, Jones LN, Starkey IR. Predisposing factors for cerebral infarction: the Oxfordshire community stroke project. *Br. Med. J.* 1989.- 298:75-80p.
4. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtype of cerebral infarction. *Lancet* 1991.- 337:1521-6p.
5. Schulz UG, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population – based studies. *Stroke* 2003.- 34:2052-9p.
6. Alfthan G. et al. Relation of serum homocysteine and lipoprotein concentrations of atherosclerotic disease in prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994.-106:9-19p.
7. Verhoef P et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of ischemic stroke. *Stroke* 1994.- 25:1924-30p.
8. Libby P, Egan D, Skarlatos S: Roles of infectious agent in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997.- 96:4095-4103p.
9. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, Tuomilehto J: International trends in mortality from Stroke, 1968 – 1994. 2000.- 31:1588-1601p.
10. E. Miglane, G. Eniņa, B. Tilgale. Risk factors and some clinical factors in various subtypes of cerebral infarction. *Atherosclerosis Supplements*, 2004.-5/4:35p.

11. Bath PM, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C: Classification and natural history of clinically identifiable subtype of cerebral infarction. *Lancet* 1991.- 337:1521-6.p.
12. Kumar V, et al. *Basic Pathology*. 5th Edition. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1992.- 117-170
13. Wu KK. Platelet activation and arterial thrombosis. *Lancet*. 1994;344:991-5.
14. Rothrock JF, Hart RG, et al. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. Third Edition. Philadelphia, J.B. Lipincott Company 1994.- 1438p.
15. Kistler JP, et al. In: Braunwald E, et al (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, McGraw-Hill, 1994.- 2250p.
16. HP Adams, Jr, BH Bendixen, LJ Kappelle, J Biller, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993.- 24;35-41p.
17. Dufouil G, de Kersaint-Gilly A, Besancon V et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort. *Neurology* 2001.- 56:921-6p.
18. Harrington F, Saxby BK, McKeith IG, Wesnes K, Ford GA: Cognitive performance in hypertensive and normotensive older subjects. *Hypertension* 2000.- 36:1079-82p.
19. Bornstein NM, Aronovich BD, Kaperov VG et al. The Tel Aviv strokeregistry. 3600 consecutive patients. *Stroke* 1996.- 27:1770-3p.
20. Moulin T, Tatu L, Crepin - Leblond T, Chavot D, BergesS, Rumbach T: The Besancon stroke registry: an acute stroke registry of 2500 consecutive patients. *Eur Neurol* 1997.-38:10-20p.
21. Kuller LH, ShemanskiL, Psaty BM et al. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* 1995.-92:720-6p.
22. You R, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Donnan GA: Risk factors for lacunar infarction syndromes. *Neurology* 1995.-45:1483-7p.

23. Bogousslavsky J, Regli F, Van Melle G: Risk factors and concomitants of internal carotid artery occlusion or stenosis. A controlled study of 159 cases. *Arch Neurol* 1985.-42:864-7p.
24. Jasaka M, Yamaguchi T, Shichiri M: Distribution of atherosclerosis and risk factors in atherothrombotic occlusion. *Stroke* 1993.- 24:206-11p.
25. Elex M, Baron EK, Goldenberg S, Blumenthal HT: An autopsy study of cerebrovascular accident in diabetes mellitus. *Circulation* 1962.- 25:663-73p.
26. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, Scherer P, Plum F: Increased damage after ischemic stroke in patient with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *Am J med* 1983.- 74:540-4p.
27. Oppenheimer SM, Hoffbrand BI, Oswald GA, Yudkin JS: Diabetes mellitus and early mortality from stroke. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985.- 291:1014-5p.
28. Hankey GJ: smoking and risk of stroke. *J Cardiovasc Risk* 1999.-6:207-11p.
29. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ: Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988.-259:1025-9p.
30. Bamford J, Sansercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C: A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxford-shire Community Stroke Project-1981-1986. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990.-53:16-22p.
31. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *New Engl J Med* 1994.-331:1474-9p.
32. Ohira T, Shahar E, Chambless LE, Rosmond WD, Mosley TH Jr, Folsom AR: Risk factors for ischemic stroke subtypes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Stroke* 2006.-37:2493-8p.
33. Hollander M, Bots ML, Del Sol Ai et al. Carotid plaques the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly: The Rotterdam study. *Circulation* 2002.-105:2872-7p.

34. Hart RG, Pearce LA, Koudstaal PJ: Transient ischemic attacks in patients with atrial fibrillation: implications for secondary prevention: the European Atrial Fibrillation Trial and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III trial. *Stroke* 2004.-35:948-51p.
35. Blackshear JL, Pearce LA, Hart RG et al. Aortic plaque in atrial fibrillation: prevalence, predictors, and thrombotic implications. *Stroke* 1999.-30:834-40p.
36. Grau AJ, Weimar C, Buggle F et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001.-32:2559-66p.
37. Gerristen T et al. The identification of homocystein in the urine. *Biochem Biophys Res Comm* 1962.-9:493p.
38. Mudd SH et al. Homocystinuria: an enzymatic defect. *Science* 1964.-143:1443-45p.
39. Gibson JB et al. Pathological finding in homocystinuria. *J Clin Pathol* 1964.-17:427-37p.
40. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997.-277:1775p.
41. Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, et al: Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1999.-131:352p.
42. Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, et al: Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med.* 1999.- 159:38p.
43. Dudman NP, Wilcken DE, Wang J, Lynch JF, Macey D, Lundberg P. Disordered methionine/homocysteine metabolism in premature vascular disease: its occurrence, cofactor therapy, enzymology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993.-12:1253-60p.
44. Still RA, McDowell IF. Clinical implications of plasma homocysteine measurement in cardiovascular disease. *J. Clin Pathol* 1998.-51:183-88p.

45. Refsum H, Fiskerstrand T, Guttormsen AB, Ueland PM. Assessment of homocysteine status. *J Inher Metabol Dis.* 1997.-20:286-94p.
46. Moncada S, Higgs A: The L-arginine nitric oxide pathway. *N. Engl J. Med* 1993.-329:2002-2012p.
47. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, et al.: Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990.-81:491-497p.
48. Fassbender K, Bertsch T, Mielke O, Mühlhauser F, Hennerici M. Adhesion molecules in cerebrovascular diseases: evidence for an inflammatory endothelial activation in cerebral large- and small-vessel disease. *Stroke.* 1999.- 30: 1647–1650p.
49. McCully KS: Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *AM J Pathol* 1969.-56:111p.
50. Harpel PC, Zhang X, Borth W: Homocysteine and hemostasis: Pathogenic mechanism predisposing to thrombosis. *J. Nutr* 1996.-126 (Suppl 4):1290S.
51. Upchurch GR Jr, Welch GN, Loscalzo J: Homocysteine, EDRF, and endothelial function. *J. Nutr* 1996.-126 (Suppl 4):1290S.
52. Hankey GJ and Eikelboom JW (2001) Homocysteine levels in patients with stroke- Clinical relevance and therapeutic implications. *CNS Drugs* 15:437-43
53. Coull BM, Malinow MR, Beamer N, et al: Elevated plasma homocysteine concentration as a possible independent risk factor for stroke. *Stroke* 1990.- 21:572p.
54. Evers S. et al. Features, symptoms and neurophysiological findings on stroke associated with hyperhomocysteinemia. *Arch Neurol* 1997.-54:1276-82p.
55. Kruman I. et al. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J. Neuroscience* 2000.- 20:6920-6 p.
56. Perry IJ. et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995.-346:1395-8p.

57. Ridker PM et al. Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA* 1999.-281:1817-21p.
58. Aronow WS et al. Increased plasma homocysteine is an independent predictor of new atherothrombotic brain infarction in older persons. *Am J Cardiology* 2000.-86:585-6p.
59. Alfthan G. et al. Relation of serum homocysteine and lipoprotein concentrations of atherosclerotic disease in prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994.-106:9-19p.
60. Verhoef P et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of ischemic stroke. *Stroke* 1994.-25:1924-30p.
61. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease - probable benefits of increasing folic acid intake. *JAMA* 1995.-274:1049p.
62. Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M, et al: Carotid artery intimal- medial wall thickening plasma homocysteine in asymptomatic adults: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 1993.-87:1107p.
63. Nexø E, Engbaek F, Ueland PM, et al. Evaluation of novel assays in clinical chemistry: Quantification of plasma total homocysteine. *Clin Chem.* 2000.-46:1150-1156p.
64. Roberts RF, Roberts WL. Performance characteristics of a recombinant enzymatic cycling assay for quantification of total homocysteine in serum or plasma. *Clin Chim Acta.* 2004.-344:95-99p.
65. Tan Y, Sun X, Tang L, et al. Automated enzymatic assay for homocysteine. *Clin Chem.* 2003.-49:1029-1030p.
66. Dou C, Xia D, Zhang L, et al. Development of a novel enzymatic cycling assay for total homocysteine. *Clin Chem.* 2005.-51:1987-1989.
67. Tuschl K, Bodamer OA, Erwa W, et al. Rapid analysis of total plasma homocysteine by tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta.* 2005.-351:139-141p.

68. Eagles C and Martin U Non-pharmacological modification of cardiac risk factors. Part 3. Smoking cessation and alcohol consumption. *J Clin Pharm Ther* 1998.-23:1-9.
69. Appel LJ et al. Effect of dietary pattern on serum homocysteine – Results from a randomized, controlled feeding study. *Circulation* 2000.-102:852-7.
70. Ubbink J et al. Hyperhomocysteinemia and the response to vitamin supplementation. *Clin Invest* 1993.-71:993-8.
71. Brattström L Vitamins as homocysteine-lowering agent. *J Nutr* 1996 126:1276-8.
72. Bronstrup A et al. Effect of folic acid and combinations of folic acid and vitamin B 12 on plasma homocysteine in healthy, young women. *Am J Clin Nutr* 1998.-68:1104-10,
73. Woodside JV et al. Effect of B-group vitamins and antioxidant vitamins on hyperhomocysteinemia. A double blind, randomized, factorial –design, controlled study. *Am J Clin Nutr* 1998.-67:858-66.
74. Lobo A et al. Reduction of homocysteine levels in coronary artery disease by low-dose folic acid combined with vitamins B6 and B 12. *Am J Cardiology* 1999.-83:821-5.
75. Mansoor Ma et al. Plasma total homocysteine response to oral doses of folic acid and pyridoxine hydrochloride in healthy individuals. Oral doses of vitamin B6 reduce concentrations of serum folate. *Scand J Clin Lab Invest* 1999.-59:139-46.
76. Van der Griend R et al. Combination of low-dose folic acid and pyridoxine for treatment of hyperhomocysteinemia in patients with premature arterial disease and their relatives. *Atherosclerosis* 1999.-143:177-83.
77. Ames BN et al. High dose vitamin therapy stimulates variant enzymes with decreased coenzyme binding affinity (Increased K_m): relevance to genetic diseases and polymorphisms. *Am J Clin Nutr* 2002.-75:616-58.

78. Guttormsen AB et al. Determinants and vitamin responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia (≥ 40 mmol/litre). The Hordaland Homocysteine Study. *J Clin Invest* 1996.-98:2174-2183,

79. Malinow MR et al. 1997 The effect of folic acid supplementation on plasma total homocysteine are modulated by multivitamin use and methylenetetrahydrofolate reductase. *Gen Arter Thromb Vasc Biol* 17:1157-62

80. Beatty, W.L., R.P. Morrison, and G.I. Byrne, Persistent chlamydiae: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 1994. 58(4): p. 686-699.

81. Kuo, C., et al., Chlamydia pneumoniae (TWAR). *Clin. Microbiol. Rev.*, 1995. 8(4): p. 451-461.

82. Tuuminen, T., et al., Prevalence of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae Immunoglobulin G and A Antibodies in a Healthy Finnish Population as Analyzed by Quantitative Enzyme Immunoassays. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2000. 7(5): p. 734-738.

83. Mocarski ES Jr and Courcelle CT. Cytomegaloviruses and their replication. In Knipe DM and Howley PM (Eds.). *Field's virology 2001*; 4th ed. Philadelphia, PA Lippincott Williams & Wilkins pp. 2629-2674.

84. Ryan KJ, Ray CG (editors) (2004). *Sherris Medical Microbiology* (4th ed. ed.). McGraw Hill. pp. 556; 566-9.

85. Ho M. Epidemiology of cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis*. Sep-Oct 1990;12 Suppl 7:S701-10.

86. J. L. Stern and B. Slobedmann Human Cytomegalovirus Latent Infection of Myeloid Cells Directs Monocyte Migration by Up-Regulating Monocyte Chemotactic Protein-1 *J. Immunol.*, May 15, 2008; 180(10): 6577 - 6585.

87. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science* 1973.-180:1332-1339.

88. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976.-295:369-77,420.
89. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis – an update. *N Engl J Med* 1986.-314:488-500.
90. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993.-362:801-809.
91. Ross R. Atherosclerosis: a defense mechanism gone awry. *Am J Pathol* 1993.-143:987-1002.
92. Andjelkovic AV, Spencer DD, Pachter JS. Visualization of chemokine binding sites on human brain microvessels. *J Cell Biol.* 1999.-145: 403–412.
93. Stem DM, Kaiser E, Nawroth PP. Regulation of the coagulation system by vascular endothelial cells. *Haemostasis.* 1988.-18: 202–214.
94. Fassbender K, Bertsch T, Mielke O, Mühlhauser F, Hennerici M. Adhesion molecules in cerebrovascular diseases: evidence for an inflammatory endothelial activation in cerebral large- and small-vessel disease. *Stroke.* 1999.30: 1647–1650
95. Libby P, Egan D, Skarlatos S: Roles of infectious agent in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997,96:4095-4103
96. Nichol, K.L., et al., Influenza Vaccination and Reduction in Hospitalizations for Cardiac Disease and Stroke among the Elderly. *N Engl J Med*, 2003. 348(14): p. 1322-1332.
97. Smeeth, L., et al., Risk of Myocardial Infarction and Stroke after Acute Infection or Vaccination. *N Engl J Med*, 2004. 351(25): p. 2611-2618.
98. Saikku P., M.K., Nieminen M.S., Huttunen J.K., Leinonen M., Ekman M.-R., Makela P.H., Valtonen V., Serological evidence of an association of a novel chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet*, 1988. 332(8618): p. 983-986.

99. Kumar, S. and M.R. Hammerschlag, Clinical Practice: Acute Respiratory Infection Due to Chlamydia pneumoniae: Current Status of Diagnostic Methods. *Clinical Infectious Diseases*, 2007. 44(4): p. 568-576.
100. Elkind, M.S.V., et al., Seropositivity to Chlamydia pneumoniae Is Associated With Risk of First Ischemic Stroke. *Stroke*, 2006. 37(3): p. 790-795.
101. Elkind, M.S.V., et al., Chlamydia pneumoniae and the Risk of First Ischemic Stroke : The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*, 2000. 31(7): p. 1521-1525.
102. Njamnshi, A.K., et al., Chronic Chlamydia pneumoniae Infection and Stroke in Cameroon: A Case-Control Study. *Stroke*, 2006. 37(3): p. 796-799.
103. Bandaru, V.C.S.S., et al., Chlamydia pneumoniae antibodies in various subtypes of ischemic stroke in Indian patients. *Journal of the neurological sciences*, 2008. 272(1): p. 115-122.
104. B. Piechowski-Jó017Awiak, A.M., Z. Gaciong, H. Berent, H. Kwieci0144ski,, *Elevated levels of anti-Chlamydia pneumoniae IgA and IgG antibodies in young adults with ischemic stroke*. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2007. 116(3): p. 144-149.
105. Tanne, D., et al., Prospective Study of Chlamydia pneumoniae IgG and IgA Seropositivity and Risk of Incident Ischemic Stroke. *Cerebrovascular Diseases*, 2003. 16(2): p. 166-170.
106. Haider, A.W., et al., The association of seropositivity to Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae, and cytomegalovirus with risk of cardiovascular disease: A prospective study. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 40(8): p. 1408-1413.
107. Pia V. Vécsei, K.K., Andreas Reitner, Gelas Khanakah, Gerold Stanek,, *Chlamydia pneumoniae in central retinal artery occlusion*. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 2002. 80(6): p. 656-659.
108. Rosa, S., et al., *Chlamydia pneumoniae DNA in patients with symptomatic carotid atherosclerotic disease*. *Journal of vascular surgery : official publication, the*

Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter, 2003. 37(5): p. 1027-1031.

109. Mehmet, K., et al., Detection of Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori in atherosclerotic plaques of carotid artery by polymerase chain reaction. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases, 2006. 10(2): p. 116-123.

110. Johnston, S.C., et al., C-Reactive Protein Levels and Viable Chlamydia pneumoniae in Carotid Artery Atherosclerosis. Stroke, 2001. 32(12): p. 2748-2752.

111. Gagliardi, R.J., et al., Chlamydia pneumoniae and symptomatic carotid atherosclerotic plaque: a prospective study. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 2007. 65(2-B): p. 385-389.

112. Apfalter, P., et al., No Evidence of Involvement of Chlamydia pneumoniae in Severe Cerebrovascular Atherosclerosis by Means of Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction. Stroke, 2004. 35(9): p. 2024-2028.

113. M. Voorend, A.J.A.M.v.d.V., B. Kubat, J. Lodder, C. A. Bruggeman *Limited Role for C. pneumoniae, CMV and HSV-1 in Cerebral Large and Small Vessel Atherosclerosis*. Open Neurol J, 2008. 2: p. 39 - 44.

114. Watson, C. and N.J. Alp, Role of Chlamydia pneumoniae in atherosclerosis. Clinical Science, 2008. 114(8): p. 509-531.

115. Sandercock, P.A., et al., Predisposing factors for cerebral infarction: the Oxfordshire community stroke project. BMJ, 1989. 298(6666): p. 75-80.

116. Pitiriga, V.C., et al., Increased prevalence of Chlamydia pneumoniae but not Epstein-Barr antibodies in essential hypertensives. J Hum Hypertens, 2003. 17(1): p. 21-27.

117. Jose, P.L.-P., et al., Genomic, serologic, and clinical case-control study of Chlamydia pneumoniae and peripheral artery occlusive disease. Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter, 2004. 40(2): p. 359-366.

118. Patel, P., et al., Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ*, 1995. 311(7007): p. 711-714.
119. Murray, L.J., et al., Chlamydia pneumoniae antibodies are associated with an atherogenic lipid profile. *Heart*, 1999. 81(3): p. 239-244.
120. Zeller, J.A., et al., Platelet-Leukocyte Interaction and Platelet Activation in Acute Stroke With and Without Preceding Infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005. 25(7): p. 1519-1523.
121. Cannon, C.P., et al., Antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2005. 352(16): p. 1646-54.
122. Grayston, J.T., et al., Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. *N Engl J Med*, 2005. 352(16): p. 1637-45.
123. Kannengiesser M, K.M., Stille W, Reifart N, Haase J, *Influence of Doxycycline on Clinical and Angiographic Outcome Following Percutaneous Coronary Intervention*. *Journal of Interventional Cardiology*, 2004. 17(6): p. 447-453.
124. Sander D, Winbeck K, Klingelhofer J, et al: Reduced progression of early carotid atherosclerosis after antibiotic treatment and Chlamydia pneumoniae seropositivity. *Circulation* 106:2428_2433, 2002.
125. Epstein SE, Zhou YF, Zhu J. Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. *Circulation*. 1999; 100: e20–e28.
126. Nieto FJ, Adam E, Sorlie P, Farzadegan H, Melnick JL, Comstock GW, Szklo M. Cohort study of cytomegalovirus infection as a risk factor for carotid intimal-medial thickening, a measure of subclinical atherosclerosis. *Circulation*. 1996; 94: 922–927.
127. Saetta A, Fanourakis G, Agapitos E, Davaris PS. Atherosclerosis of the carotid artery: absence of evidence for CMV involvement in atheroma formation. *Cardiovasc Pathol*. 2000; 9: 181–183.

128. Chiu B, Viira E, Tucker W, Fong IW. *Chlamydia pneumoniae*, cytomegalovirus, and herpes simplex virus and atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation*. 1997; 96: 2144–2148.

129. Sactta A, Fanourakis G, Agapitos E, Davaris PS. Atherosclerosis of the carotid artery: absence of evidence for CMV involvement in atheroma formation. *Cardiovasc Pathol*. 2000; 9: 181–183.

130. Usman Khan, Carollyn Crossley, Lalit Kalra, et.al. Homocysteine and Its Relationship to Stroke Subtypes in a UK Black Population: The South London Ethnicity and Stroke Study. *Stroke* 2008;39;2943-2949.

131. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet*. 1995 Nov 25;346(8987):1395-8.

132. Bush D et al. Estrogen replacement reverses endothelial dysfunction in postmenopausal women. *Am J Med* 1998;104:552-558

133. Giri S et al. Oral estrogen improves serum lipids, homocysteine and fibrinolysis in elderly men. *Atherosclerosis*1998; 137:359-366

134. Yoo, J.H., Chung, C.S. & Kang, S.S. Relation of plasma homocysteine to cerebral infarction and cerebral atherosclerosis. *Stroke*, 1998; 29, 2478-2483.

135. Spence, J.D., Malinow, M.R., Barnett, P.A., Marian, A.J., Freeman, D. & Hegele, R.A. Plasma homocysteine concentration, but not MTHFR genotype, is associated with variation in carotid plaque area. *Stroke*, 1999; 30, 969-973.

136. Pezzini, A., Grassi, M., Del Zotto, E., Assanelli, D., Archetti, S., Negrini, R., Caimi, L. & Padovani, A. Interaction of homocysteine and conventional predisposing factors on risk of ischaemic stroke in young people: consistency in phenotype-disease analysis and genotype-disease analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*,2006; 77, 1150-1156.

137. Yokote, H., Shiraishi, A., Shintani, S. & Shiigai, T. Acute multiple brain infarction in large-artery atherosclerosis is associated with hyperhomocysteinemia. *Acta Neurol. Scand.*,2007; 116, 243-247.

138. Nida Tascilar et.al. Hyperhomocysteinemia as an Independent Risk Factor for Cardioembolic Stroke in the Turkish Population. *The Tohoku J. Exp. Med.* 2009; 218, 293-300
139. Stehouwer CD, Weijnenberg MP, Vanden Bergh M. Serum homocysteine and risk of coronary heart disease and cerebrovascular disease in elderly persons. *Arterioscler Thromb Vascul Biol* 1998; 18: 1895–1901.
140. Adunsky A, Weitzman A, Fleissig Y. The relation of plasma total homocysteine levels to prevent cardiovascular disease in older patients with ischemic stroke. *Ageing (Milano)* 2000; 12: 48–52.
141. Munishi MN, Stone A, Fink L. Hyperhomocysteinemia following a methionine load in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus and macrovascular disease. *Metabolism* 1996; 45: 133–135.
142. Adunsky A, Weitzman A, Fleissig Y. The relation of plasma total homocysteine levels to prevent cardiovascular disease in older patients with ischemic stroke. *Ageing (Milano)* 2000; 12: 48–52.
143. G. Eniņa, A. Millers, B. Tilgale. Cerebrāla infarkta un transitoras išēmiskas lēkmes sekundārās profilakses vadlinijas. 2009; 50.
144. I.P. Mohr, D. W. Choi et al. Stroke pathophysiology, diagnosis, and management. (fourth edition) 2004, 46-47.
145. Walds DS et al. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis *BMJ* 2002; 325: 1202-1212.
146. Elkind MS, Cheng J, Boden-Albala B, Paik MC, Sacco RL. Elevated white blood cell count and carotid plaque thickness: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2001; 32: 842–849
147. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis*. 1990; 81: 33–40.

148. Yarnell JWG, Baker IA, Sweetnam PM, et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. *Circulation*. 1991; 83: 836–844
149. Kannel WB, Anderson K, Wilson PW. White blood cell count and cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *JAMA*. 1992; 267: 1253–1256
150. Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, Buggle F, Lichy C, Brandt T, Hacke W; CAPRIE Investigators. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke*. 2004; 35: 1147–1152
151. Prentice RL, Szatrowski TP, Kato H, Mason MW. Leukocyte counts and cerebrovascular disease. *J Chronic Dis*. 1982; 35: 703–714.
152. Yarnell Jwg, Baker IA, sweernam PM, et al: Fibrinogen , viscosity, and white blood cell count are major risk factor for ischemic heart disease. *Circulation* 83:836,1991
153. Qizilbash N; Fibrinogen and cerebrovascular disease. *Eur Heart J* 16 (Suppl A):42,1995
154. Americo SF et al: Immunohematologic characteristic of infection-associated cerebral infarction. *Stroke* 22:1004, 1991
155. Epstein, SE., Zhou, YF., Zhu, J. Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. *Circulation*,1999; 100, 20–28.
156. Nieto, FJ., Adam, E., Sorlie, P., Farzadegan, H., Melnick, JL., Comstock, GW., Szklo, M. Cohort study of cytomegalovirus infection as a risk factor for carotid intimal-medial thickening, a measure of subclinical atherosclerosis. *Circulation*.1996; 94, 922–927
157. Amarenco, P., Cohen, A., Tzourio, C *et al*. Atherosclerosis disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *New Eng.l J. Med.* ,1994; 331, 1474- 1479.

158. Grau, AJ., Weimar, C., Bugge, F., et al. (2001) Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001; 32, 2559-2566
159. Vielma SA, Mironova M, Ku JR, Lopes-Virella MF Oxidized LDL further enhances expression of adhesion molecules in Chlamydia. *J Lipid Res.* 2004; 45(5):873-80
160. Fields KA, Hackstadt T .The chlamydial inclusion: escape from the endocytic pathway. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2002; 18:221-45
161. Ngeh J, Anand V, Gupta S. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis -- what we know and what we don't. *Clin Microbiol Infect.* 2002; Jan;8(1):2-13.
162. Belland RJ, Ouellette SP, Gieffers J, Byrne GI. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. *Microbiol.* 2004; Feb;6(2):117-27.
163. Vielma S, Virella G, Gorod A, Lopes-Virella M Chlamydia pneumoniae infection of human aortic endothelial cells induces the expression of FC gamma receptor II (Fc gamma RII). *Clin Immunol.* 2002 Sep;104(3):265-73.
164. Kroiča, V. Kuzņecova u.c. Metodiskas rekomendācijas praktiskājam nodarbībām "Infekcija un imunitate" Rīga RSU 2005; 34-56
165. Allan Shor. Chlamydia atherosclerosis Lesion: discovery, diagnosis and treatment Springer 2007; p156
166. Allan Shor. Chlamydia atherosclerosis Lesion: discovery, diagnosis and treatment Springer 2007; p133

Publikācijas

Raksti recenzējamās žurnālos:

1. V. Kēniņa, P. Auce, Z. Priede, A. Millers, E. Smeltere. Homocysteine, Atherothrombosis, and Stroke. Seminars in Neurology 2009, 3 (41) p139-143

2. V. Kēniņa, P. Auce, Z. Priede, I. Irbe, L. Vainšteina, E. Smeltere, A. Millers. (2010) Cytomegalovirus chronic infection as a risk factor for stroke: a prospective study. Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B. Natural, Exact, and Applied Sciences. 64:3, 133-136

3. V. Kēniņa, P. Auce, Z. Priede, L. Vainšteina, I. Irbe, A. Millers. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for Stroke: a Prospective Study. // Collection of Scientific Papers.- RSU, Riga, 2010.- p.79 – 82.

4. V. Kēniņa, Z. Priede, P. Auce, N. Sūna, A. Millers. Carotid artery stenosis correlation with hyperhomocysteinemia in stroke patient group: a prospective study.//Acta Chirurgica Latviensis 2010, (10/2) p-39-41

5. Z. Priede, V. Kēniņa, E. Miglāne, A. Millers, E. Pūcīte, M. Radziņa S-100 proteīns kā cerebrāla infarkta plašuma un iznākuma prognostisks marķieris// Collection of Scientific Papers.- RSU, Riga, 2011.pieņemts publikācijai

Monogrāfiju līdzautors:

1. V. Kēniņa, O. Sabeļņikovs, A. Millers „Neirointensīvās terapijas principi akūta cerebrāla infarkta gadījumā” sadaļa grāmatai „Klīniskā anestezioloģija un intensīvā terapija” I. Vanaga un A. Sondores redakcijā. Rīga, Nacionālais apgāds, 2008, 1039.-1047.lpp.

Tēzes un stenda referāti starptautiskajos kongresos:

1. L. Vainšteine, A. Millers, E. Smeltere, V. Kēnina, Z. Priede, I. Irbe. Hiperhomocysteinemia as a risk factor of stroke.// 6th Baltic Congress of Neurology 2009, tēzes, **stenda referāts** Vilnis, 2009:45

2. V. Kēnina, Z. Priede, A. Millers, G. Baltgaile. Association between increased carotid intima-media thickness and cytomegalovirus seropositivity in stroke patients. **Abstract** for 15th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (2010)

3. V. Kēnina, P. Auce, Z. Priede, L. Vainšteine, I. Irbe, A. Millers. Hiperhomocysteinemia association with diabetes mellitus and coronary heart disease in the patients' group with stroke. **Poster presentation XIX**. European Stroke Conference (2010)

4. P. Auce, A. Millers, E. Smeltere, L. Vainšteine, E. Smeltere, V. Kēnina, I. Irbe. C. Pneumoniae chronic infection as a risk factor of stroke.//6th Baltic Congress of Neurology 2009, tēzes, **stenda referāts** Vilnis, 2009:45

Tēzes un stenda referāti Latvijas konferencēs:

1. A. Millers, V. Kēnina, Z. Priede. Homocisteīns un hroniska infekcija kā atcerogēnēzi stimulējošie faktori. // RSU 2008.gada zinātniskās konferences tēzes, **stenda referāts** Rīga, 2008 : 132.lpp

2. Millers, E. Smeltere, V. Kēnina, L. Vainšteine, I. Irbe. C. Pneumoniae hroniska infekcija kā akūta cerebrāla infarkta riska faktors, tās korelācija ar insulta subtipu// RSU 2009.gada zinātniskās konferences tēzes, **stenda referāts** Rīga, 2009

3. V. Kēnina, P. Auce, Z. Priede, L. Vainšteine, I. Irbe, A. Millers. Lipīdu profila analīze pacientiem ar akūto cerebrālo infarktu un pozitīvām IgG antivielām pret *C. pneumoniae*// RSU 2010.gada zinātniskās konferences tēzes, **stenda referāts** Rīga, 2010

Pielikums (anketa)

Slimnīca: P.Stradiņa KUS

Sl. Vēst. Nr.

Pacients dzimis:

d d m m g g dzimums v s

Vecums:

Rankina skala pirms insulta:

- 0 – nav simptomu
- 1 – nav nozīmīga nespēja
- 2 – neliela nespēja, spēj sevi apkopt
- 3 – mērena nespēja, nepieciešama palīdzība, bet staigā pats
- 4 – nepieciešama būtiska, ievērojama palīdzība
- 5 – smaga nespēja, gulošs, nepieciešama kopšana

NIHSS rādītājs iestājoties: <8 8-16 >16

Saslimšana ar insultu un hospitalizācija:

Saslimšanas datums plkst.

Iestāšanās datums plkst.

Diagnoze:

1 2 3 4

1 – TIL 2 – cerebrāls infarkts aterotrombotiskas ģenēzes 3 – cerebrāls infarkts kardioemboliskas ģenēzes 4 – cerebrāls infarkts neprecizētas ģenēzes

♦pirmreizējs

♦atkārtots

Perēkļa lokalizācija:

1 2 3 4

1 – ACM baseins 2 – ACA baseins 3 – VB baseins 4 - robežbaseinā

Stacionārā konstatēta patoloģija:

mirdzaritmija	<input type="checkbox"/>	dilatācijas KMP	<input type="checkbox"/>
vārstuļu patoloģija	<input type="checkbox"/>	<i>foramen ovale opertum</i>	<input type="checkbox"/>
bakteriāls endokardīts	<input type="checkbox"/>	diskinēzijas zona	<input type="checkbox"/>
aneirisma ar trombu	<input type="checkbox"/>	akūts miokarda infarkts	<input type="checkbox"/>
glikozes tolerances trauc.	<input type="checkbox"/>	cukura diabēts	<input type="checkbox"/>
arteriāla hipertēnsija	<input type="checkbox"/>	stenoze vai pangas	<input type="checkbox"/>
KSS	<input type="checkbox"/>	brahiocef.as/v %	

Analīzes :

Glikoze	<input type="checkbox"/> paaugstināts	<input type="checkbox"/> norma	<input type="checkbox"/> nav noteikts
Holesterīns kopējais	<input type="checkbox"/> paaugstināts	<input type="checkbox"/> norma	<input type="checkbox"/> pazemināts
ZBL holesterīns	<input type="checkbox"/> paaugstināts	<input type="checkbox"/> norma	<input type="checkbox"/> pazemināts
ABL holesterīns	<input type="checkbox"/> paaugstināts	<input type="checkbox"/> norma	<input type="checkbox"/> pazemināts
Triglicerīdi	<input type="checkbox"/> paaugstināts	<input type="checkbox"/> norma	<input type="checkbox"/> pazemināts
CRP	<input type="checkbox"/> paaugstināts	<input type="checkbox"/> norma	<input type="checkbox"/> nav noteikts
Fibrinogēns	<input type="checkbox"/> paaugstināts	<input type="checkbox"/> norma	<input type="checkbox"/> nav noteikts
Troponīns	<input type="checkbox"/> paaugstināts	<input type="checkbox"/> norma	<input type="checkbox"/> nav noteikts
Kreatinīns	<input type="checkbox"/> paaugstināts	<input type="checkbox"/> norma	<input type="checkbox"/> nav noteikts

Homocisteīns (μmol/l)

Chlamydomphila pneumoniae Ig G

Citomegalovirus Ig G

Intīma – media kompleksa biezums (mm)

Izrakstīšanās stāvoklis:

1- 2 - 3 -

1- pacients dzīvs 2- nāve sakarā ar insultu 3- nāve nav saistīta ar insultu

NIHSS rādītāji izrakstoties : <8 8-16 >16

Rankina skala izrakstoties:

- | | |
|---|--------------------------|
| 0 – nav simptomu | <input type="checkbox"/> |
| 1 – nav nozīmīga nespēja | <input type="checkbox"/> |
| 2 – neliela nespēja, spēj sevi apkopt | <input type="checkbox"/> |
| 3 – mērena nespēja, nepieciešama palīdzība, bet staigā pats | <input type="checkbox"/> |
| 4 – nepieciešama būtiska, ievērojama palīdzība | <input type="checkbox"/> |
| 5 – smaga nespēja, gulošs, nepieciešama kopšana | <input type="checkbox"/> |

Ārstēšanas laiks dienās