

ИНФЕКЦИИ, ВОСПАЛЕНИЕ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

О.В. Решетников¹, С.А. Курилович^{1,2}, Ю.П. Никитин¹

¹НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

²ФГБОУ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания являются, как известно, основной причиной смерти во всем мире. В последние десятилетия показано влияние многих микроорганизмов, участвующих (прямо или косвенно) в провоцировании процесса атерогенеза, включая клеточную адгезию, цитокин-ассоциированные повреждения, выделения реактивных видов кислорода и др. Другие, например вирус гриппа, могут вызывать системное воспаление, которое может повредить сосудистую стенку (например, цитокинами и протеазами). Кроме того, другим косвенным механизмом, посредством которого некоторые инфекционные агенты (такие как *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, периодонтальные патогены и др.) влияют на патогенез атеросклероза, является молекулярная мимикрия. Учитывая сложность механизмов, с помощью которых каждый патоген может способствовать развитию и прогрессированию атеросклероза, очевидно, что продолжающиеся исследования и новые данные будут полезны для улучшения нашего понимания инфекционного компонента развития атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, патогенез, бактериальные и вирусные инфекции.

Согласно современным взглядам, атеросклероз представляет собой хроническое воспаление, которое, в конечном итоге, приводит к повреждению тканей и фиброзу [1]. Причины, способствующие возникновению воспаления, остаются неясными; однако химически модифицированные липиды и их накопление в стенке сосудов являются ключевыми компонентами. Основные факторы риска (ФР) развития атеросклероза общеизвестны: курение, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, гипергликемия, генетические и др. Тем не менее даже кумулятивно эти ФР не всегда объясняют распространенность атеросклероза, а развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) может наблюдаться и в отсутствие ФР [2]. Существуют многочисленные данные, что инфекции также

являются ФР атеросклероза и способствуют хроническим воспалительным процессам путем прямого или непрямого воздействия [3]. В начале развития этой концепции ассоциация инфекционных агентов с атеросклерозом была показана в сероэпидемиологических исследованиях, свидетельствующих о повышенном риске развития ССЗ у лиц с наличием антител против инфекционных агентов, а также при обнаружении патогенов, их метаболитов или нуклеиновых кислот в очагах атеросклеротических поражений (бляшках или иных образованиях). Однако для доказательства причинной роли инфекционных агентов необходима демонстрация биологической правдоподобности (“plausibility”) влияния инфекта на атерогенез, а также то, что прогрессированию заболевания противодействуют тера-

Решетников Олег Вадимович – д-р мед. наук, в.н.с. лаборатории гастроэнтерологии

Курилович Светлана Арсентьевна – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией гастроэнтерологии НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН; зав. курсом гастроэнтерологии кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии НГМУ

Никитин Юрий Петрович – д-р мед. наук, проф., академик РАН, рук. сектора аналитико-методологических проблем терапевтических заболеваний

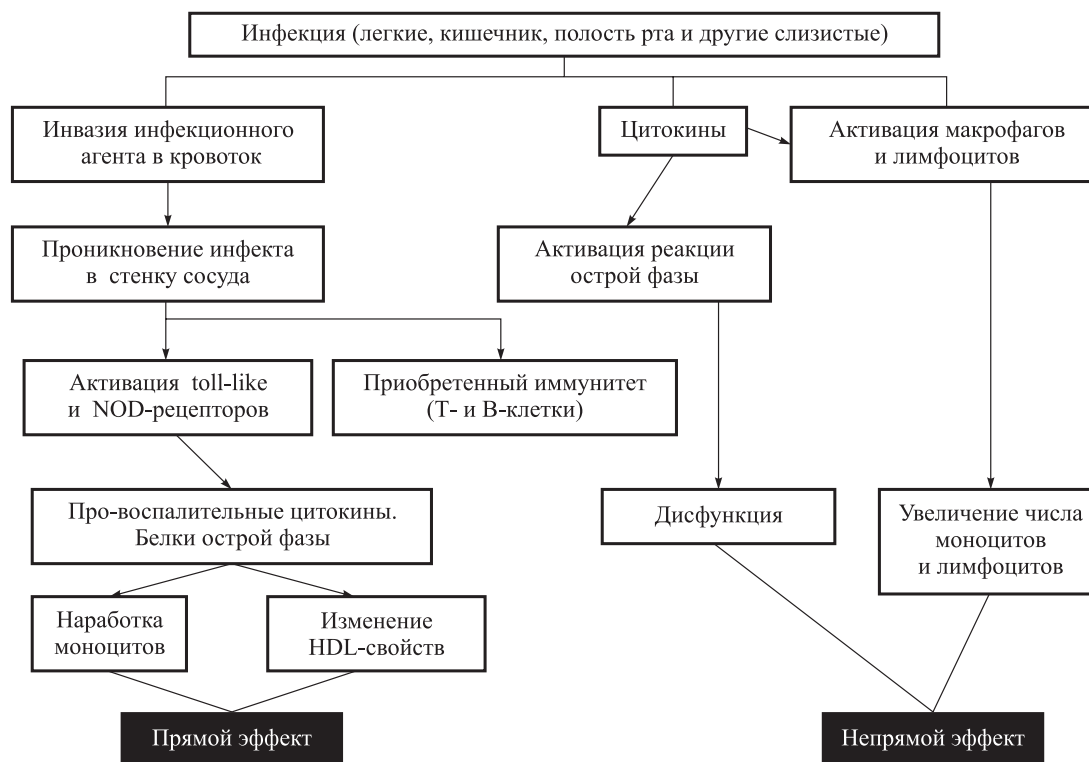


Рис. 1. Хроническая инфекция и атеросклероз [4, с изм. и доп.]

пептическое вмешательство или превентивные стратегии.

Инфекционные агенты могут стимулировать хронические воспалительные процессы прямыми или косвенными механизмами [3, 4], рис. 1. Прямой эффект обусловлен способностью микроорганизмов инфицировать клетки сосудов (что демонстрирует наличие микроорганизма в пределах атеросклеротической бляшки и ускорение развития поражения после заражения в моделях атеросклероза на животных). В качестве альтернативы косвенное воздействие инфекционных агентов в результате инфекции в несосудистой зоне будет поддерживаться повышением выброса цитокинов и других острофазовых белков, приводящих к возникновению или ускорению атерогенеза. Несмотря на широкое разнообразие бактериальных и вирусных патогенов, которые были обнаружены в атеросклеротических бляшках человека и/или были связаны с ССЗ при использовании других методов, основное внимание в этом обзоре будет обращено на агенты, для которых косвенные или прямые данные были получены в последние годы.

Предполагаемое прямое или косвенное влияние инфекций на атерогенез представлено на рис. 1.

Наличие инфекции в атеросклеротической бляшке

В атеросклеротических бляшках при помощи детекции антигенов или нуклеиновых кислот обнаружен большой спектр патогенов [3]. Среди бактериальных патогенов — это *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Enterobacter hormaechei* и многочисленные периодонтальные организмы (например, *Poryphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Tanerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus sanguis* и *Streptococcus mutans*) [4]. Из вирусных инфекций наиболее вероятно атерогенными являются: цитомегаловирус, вирус гепатита С, вирус иммунодефицита человека, вирусы простого герпеса, вирус Эпштейна–Барр, энтеровирусы и парвовирусы. В ряде исследований сообщалось о наличии более чем одного инфекционного агента в атеросклеротической ткани [3].

Доказательства, что инфекция может влиять на атеросклеротические процессы в моделях на животных

Несмотря на то что инфекционная теория атеросклероза предложена более ста лет назад, первые экспериментальные доказательства вли-

Прямые и не прямые доказательства роли инфекций в атерогенезе [3]

	Найдены в бляшке*	Найдены в нормальном сосуде	Жизнеспособный организм изолирован из бляшки	Повышены цитокины и острофазовые белки	Повреждения выявлены на животных моделях
Бактерии					
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	+		+	+	+
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+	+			
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	+		—	+	+
<i>Porphyromonas nigrescens</i>	+		—		
<i>Treponema denticola</i>	+				
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	+				+
<i>Prevotella intermedia</i>	+		—		
<i>Tannerella forsythia</i>	+				
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	+				
<i>Streptococcus sanguis</i>	+				
<i>Streptococcus mutans</i>	+				—
<i>Helicobacter pylori</i>	+			+	+
<i>Enterobacter hormaechei</i>	+		+		
<i>Borrelia burgdorferi</i>					
Вирусы					
Вирус гриппа				+	+
Цитомегаловирус	+	+		+	+
Вирус гепатита С	+				
Вирус гепатита В				—	
Вирус гепатита А				+	
ВИЧ	+				
Вирус Эпштейна—Барр	+			+	
Вирус простого герпеса	+	+			
Энтеровирусы (эховирусы, коксаки)	+				
Парвовирусы	+				

* ДНК, РНК или протеины.

яния инфекции на атеросклеротические изменения продемонстрированы C.G. Fabricant et al. лишь в 1978 г. [5].

Авторы сообщили, что вирус болезни Марка, или вирус куриного герпеса, может вызвать атеросклероз у цыплят [5], при этом вакцинация предотвращала эти изменения. В дальнейшем установлено, что другие инфекционные агенты, в том числе респираторные патогены (хламидии и вирусы гриппа), периодонтальные патогены (*P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*), желудочный патоген (*H. pylori*) и цитомегаловирус, являющийся распространенной причиной врожденных и перинатальных инфекций, также ускоряют прогрессирование атеросклеро-

тических повреждений на модели животных, подтверждая их возможную роль в патогенезе атеросклероза (таблица).

Герпес-вирусы

Каким же образом, по мнению исследователей, вирусы герпеса человека (ВГЧ) могут способствовать прогрессированию атеросклероза? Помимо известных ранее вирусных механизмов модификации клеточного метаболизма и иммунного ответа организма-хозяина, связанного с поддержанием воспалительного процесса (стимуляция миграции гладкомышечных клеток в бляшку, накопление ими липопротеинов низкой плотности, привлечение лейкоцитов в стен-

ку сосуда и стимуляция продукции ими молекул клеточной адгезии, провоспалительных цитокинов и хемокинов), недавно открыта способность некоторых герпес-вирусов «защищать» инфицированные гладкомышечные клетки от р53-индуцированного апоптоза [6]. В работе, ранее опубликованной этой группой, продемонстрирована преимущественная активация CD8+ Т-лимфоцитов у больных атеросклерозом сонных артерий и сделано предположение о наличии вирусной инфекции, вызвавшей такую активацию, вероятно, герпес-вируса [7].

Также проведено исследование ДНК 6-го, 7-го и 8-го типов ВГЧ в коронарных артериях с поврежденными (разорванными) и неповрежденными атеросклеротическими бляшками (при макроскопической оценке аутопсийного материала) и в макроскопически неизменных коронарных артериях пациентов, умерших вследствие острого инфаркта миокарда (ОИМ). Вирусы герпеса человека всех типов были обнаружены в коронарных артериях пациентов вне зависимости от характера атеросклеротического поражения сосудов. Интересно, что ДНК ВГЧ 6-го, 7-го и 8-го типов выявлялась в коронарных артериях у пациентов без иммунодефицита или саркомы Капоши. Авторы полагают, что возможно, критическим для возникновения изменений является не просто наличие вируса, а его состояние латентности или репликации [8]. Логично предположить, что именно реактивация латентной вирусной инфекции с повышением продукции провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии может вести к развитию атеротромботических осложнений, в частности, у пациентов с герпес-вирусной инфекцией.

Chlamydia pneumoniae

Специалистами двух разных учреждений Санкт-Петербурга (ФГБУ Всероссийский центр экстремальной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России и ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера) проведена комплексная диагностика инфекции *C. pneumoniae* у больных острым коронарным синдромом двумя методами, основанными на разных принципах. По стандартным показаниям всем указанным больным выполнялись коронарография, ангиопластика, и, кроме того, забор клинического материала и приготовление на предметных стеклах препаратов соскобов слизистой носовых ходов, задней стенки ротоглотки. Также готовились препараты мазков артериальной крови, полученной из проводников, установленных в местах пунктированных с целью выполнения коронарографии и ангиопластики артерий. На данных препаратах выполняли по-

становку реакции непрямой иммунофлюоресценции с видоспецифическими моноклональными антителами против главного белка внешней мембраны клеточной стенки бактерии *C. pneumoniae*. Сыворотку крови использовали для иммуноферментного анализа для количественного определения иммуноглобулинов классов А и G к бактерии *C. pneumoniae*. При сопоставлении результатов двух основанных на разных принципах методов диагностики хроническая инфекция *C. pneumoniae* диагностирована у 25 % обследованных. Наличие острой инфекции *C. pneumoniae* было доказано у 45 % пациентов. При этом далеко не у всех больных имелись такие традиционные факторы риска развития атеросклероза, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, курение.

Гематогенная диссеминация возбудителя, которая свидетельствует о генерализации инфекционного процесса, доказана у 65 % обследованных. Преимущественное выявление лейкоцитов с хламидофильными включениями может свидетельствовать в пользу диссеминации *C. pneumoniae* из нестабильных атеросклеротических бляшек. Авторы убеждены, что инфекция *C. pneumoniae* может являться не менее актуальным фактором риска развития, прогрессирования и нестабильного течения атеросклероза, нежели гипертоническая болезнь, сахарный диабет либо курение [9].

Азитромицин и другие макролиды использовались в течение многих лет для лечения пациентов с различными типами бактериальных инфекций, а также для вторичной профилактики коронарных событий, учитывая этиотропное действие макролидов в отношении *C. pneumoniae*. Последний метаанализ рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований опубликован в 2014 г. [10]. Анализ был проведен на основе баз данных MEDLINE, EMBASE и Кокрейновского центрального регистра РКИ за период с 1990 по сентябрь 2013 г. В общей сложности 12 рандомизированных клинических исследований включали 15 588 пациентов. По сравнению с пациентами, получавшими плацебо, больные, которые получали азитромицин, имели такое же отношение рисков (ОР) смерти 0,88 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,75–1,02, $p = 0,097$). Не обнаружено также различий ОР случаев госпитализации (ОР = 1,01; 95 % ДИ 0,92–1,09; $p = 0,91$); или ОР клинического вмешательства при кардиоваскулярных событиях (ОР = 0,99; 95 % ДИ 0,90–1,13; $p = 0,98$). Таким образом, терапия азитромицином не снижает риска смертности или кардиоваскулярных событий. Не обнаружено также различий в шансах госпитализации (ОР = 1,01; 95 % ДИ

0,92–1,09; $p = 0,91$) или клинического вмешательства при кардиоваскулярных событиях ($OR = 0,99$; 95 % ДИ 0,90–1,13; $p = 0,98$). Таким образом, терапия азитромицином практически не снижает риска смерти или кардиоваскулярных событий.

Учитывая невысокую эффективность антибиотиков, продолжаются попытки создания эффективной вакцины против хламидийной инфекции [11].

Helicobacter pylori

В метаанализе десяти проспективных исследований риск инсульта у лиц, инфицированных *Helicobacter pylori*, был не выше, чем у неинфицированных ($OR 0,96$; 95% ДИ 0,78–1,14). Аналогичные результаты получены и при наличии цитотоксин-ассоциированного (CagA-позитивного) штамма хеликобактера [12].

При этом в общенациональном исследовании в Тайване, включившем более 86 тыс. человек, у пациентов с наличием инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*, по сравнению с контрольной группой продемонстрирован более высокий уровень заболеваемости ишемическим инсультом, в основном неэмболическим (14,8 против 8,5 на 1000 человеко-лет), $OR 1,52$ (95 % ДИ 1,40–1,65). Риск оказался выше у больных с диагнозом *Helicobacter pylori* инфекции – 2,26 (1,71–1,98), у которых зарегистрировано две госпитализации или более, с поправкой на возраст, пол и сопутствующие заболевания (p для тренда $<0,0001$) [13].

В 2015 г. в World Journal of Cardiology опубликовано несколько обзоров, в которых авторы приводят основные результаты контролируемых, рандомизированных клинических высокопоказательных научных исследований (РКИ) в пользу взаимосвязи между ишемической болезнью сердца и хеликобактерной инфекцией. Они включают целый ряд аргументов со стороны серологических, бактериологических, биохимических, иммунологических и эпидемиологических параметров.

1. Серологические параметры:

а) у лиц с ИБС более высоки распространенность и уровень антител к *H. pylori*, чем у лиц без ИБС;

б) найдена ассоциация между CagA-позитивной инфекцией и ИБС; «взаимодействие» эндотелиальных и гладкомышечных компонентов внутри атеросклеротической бляшки с анти-CagA антителами;

в) более частое наличие иммунных комплексов $Le^{X/Y}$ -анти- $Le^{X/Y}$ IgG у больных ИБС, инфицированных *H. pylori*, чем у лиц без ИБС (аутоиммунная гипотеза).

2. Бактериологические параметры:

а) хеликобактерный геномный материал (16S рРНК) обнаружен в коронарных артериях и атероматозных бляшках у пациентов с кардиологическими расстройствами;

б) в бляшках выявлены жизнеспособные бактерии *H. pylori*.

3. Биохимические параметры:

а) при ИБС найдена ассоциация хеликобактерной инфекции с нарушением биохимических и воспалительных параметров и уменьшением сокращения просвета коронарных артерий;

б) у инфицированных *H. pylori* пациентов, показана более высокая распространенность LDL-гиперхолестеринемии, HDL-гипохолестеринемии и повышенных уровней СРБ;

в) при наличии хеликобактерной инфекции отмечена сниженная активность в сыворотке параоксоназы-1 (главного антиатерогенного компонента HDL) и большая толщина интимы-медии сонных артерий (одного из суррогатных маркеров атеросклероза);

г) при сопутствующей инфекции *H. pylori* обнаружена положительная корреляция между повышенным уровнем липополисахарид-связывающего белка и тяжестью ИБС;

д) повышенный уровень гомоцистеина у лиц, инфицированных *H. pylori*, вызванный нарушением всасывания витамина B_{12} и фолатов, что приводит к ожирению, связанному с резистентностью к инсулину.

4. Воспаление и параметры, связанные с воспалением:

а) у больных ИБС, инфицированных *H. pylori*, повышена концентрация интерлейкинов (IL) 6 и 8, TNF- α , ингибитора активатора плазминогена 1-го типа и фактора Виллебранда;

б) при наличии инфекции *H. pylori* более высоки уровни фибриногена, маркера системного воспаления;

в) привлечение иммунных клеток к инфекционным очагам и персистенция хеликобактерий в эндотелии благодаря взаимодействию хеликобактерной липополисахаридной Le детерминанты с E- и L-селектинами;

г) способность HspV хеликобактерий стимулировать выработку Th1-лимфоцитами цитокинов.

5. Эпидемиологические исследования:

а) показан более высокий риск развития ИБС в этнических группах в Центральной Африке и у американцев мексиканского происхождения с высокой распространенностью *H. pylori* в популяции;

б) генетическая предрасположенность к инфекциям и предрасположенность к выраженной воспалительной реакции [14–16].

Наряду с демонстрацией многочисленных разнородных литературных данных, в резюме ав-

торы демонстрируют в общем-то схожий взгляд на проблему: связь между *H. pylori* и атеросклерозом и его осложнениями не является несомненной. Возможно, многоцентровые РКИ, сравнивающие эффект эрадикации *H. pylori* у больших групп населения, подверженных риску ИБС, и последующее проспективное наблюдение смогут ответить на этот вопрос. Кроме того, предстоит выяснить, как жизнеспособная бактерия или бактериальные соединения способны разрушить слой эпителиальных клеток желудка и имеют ли они доступ к системной циркуляции. Не могут ли классические факторы риска, такие как гиперхолестеринемия, действовать синергически с *H. pylori*, чтобы дестабилизировать или разрушить барьерную функцию эпителия желудка?

Периодонтальная инфекция

Патогены периодонта и их роль в кардиоваскулярной патологии подробно описаны нами ранее [17]. Микроорганизмы в ротовой полости присутствуют преимущественно в виде так называемой биопленки (ее образуют в основном актиномицеты, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*, спирохеты, *Synergistetes*), которая ответственна за образование зубного налета и развитие гингивита, кариеса, пародонтита. Биопленка — это конгломерат микроорганизмов, расположенных на какой-либо поверхности, клетки которых прикреплены друг к другу. Обычно клетки погружены в выделяемое ими внеклеточное полимерное вещество (внеклеточный матрикс) — слизь со свойствами клея. Хронический пародонтит способствует эндотелиальной дисфункции путем индукции воспалительного ответа, повышенной адгезии, снижения эндотелий-зависимой дилатации и других функциональных изменений сосудистого эндотелия [18].

В крупномасштабном (более 27 тыс. пациентов) ретроспективном когортном исследовании Chou et al. (2015) обнаружили, что у пациентов после лечения пародонтита тяжелой степени в возрасте >60 лет имеется повышенный риск долгосрочных серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с более молодыми субъектами (≤60 лет). К событиям относились инфаркт миокарда, чрескоронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование, сердечная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, злокачественная аритмия, тромболизис, тромбофлебит, сердечный шок. Ассоциация сохранялась после корректировки других потенциальных конфаундеров, таких как пол, гиперлипидемия, артериальная гипертензия и диабет [19].

Исследования подтвердили корреляцию кровоточивости при стоматологических манипуляциях с уровнями маркеров системного воспаления, таких как СРБ, фибриноген и IL-18 [20].

Метаанализ 22 исследований показал, что диагноз периодонтита связан с увеличением толщины интимы-медиа сонных артерий (показатель каротидного атеросклероза) на 0,08 мм (95 % ДИ = 0,07–0,09) и повышением средней разницы в поток-опосредованной дилатации (характеристика эндотелиальной дисфункции) на 5,1 % по сравнению с контрольной группой (95 % ДИ = 2,08–8,11). Метаанализ эффектов лечения заболеваний пародонта на поток-опосредованную дилатацию показал среднее улучшение на 6,6 % между пародонтитом и контролем (95 % ДИ 2,83–10,44) [21].

Пристальный интерес вызывает в последнее время *Tannerella forsythia*. У инфицированных этой бактерией мышей увеличен сывороточный амилоид А, а также значительно снижается уровень оксида азота в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. Эта хроническая инфекция также значительно увеличивает уровень липопротеинов в сыворотке крови, predisposing к нарушению метаболизма холестерина, и вызывает воспалительные изменения в аорте [22].

ДРУГИЕ (НЕКЛАССИЧЕСКИЕ) ИНФЕКЦИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Грипп. Возможная роль вируса гриппа при атеросклероз-ассоциированных заболеваниях была обсуждена нами ранее [23]. Несмотря на доказательства благоприятного влияния вакцинации против гриппа на течение ССЗ, не очень ясен молекулярный механизм этого явления. Используя метод информационного спектра (ISM)-метод виртуальной спектроскопии для анализа белок-белковых взаимодействий, рецептор брадикинина-2 (ВКВ2R) идентифицирован в качестве основного белка-хозяина, который может опосредовать молекулярные процессы, лежащие в основе кардиопротективного действия вакцин против гриппа. На основе этого факта полагают, что некоторые антитела, индуцированные вакциной, действуют как агонисты, которые активируют ВКВ2R-ассоциированный сигнальный путь, способствующий защите от сердечно-сосудистых заболеваний. Анализ ISM 14 вирусов гриппа, которые были использованы в качестве компонентов сезонных вакцин, выявил четыре вакцинных штамма (A/Beijing/262/1995 (H1N1), A/NewCaledonia/20/1999 (H1N1), A/Christchurch/28/2003 (H3N2) и A/Perth/16/2009 (H3N2)), которые оптимально подходят для даль-

нейших исследований кардиопротективного действия вакцинации [24].

ВИЧ. После введения в практику высокоактивной антиретровирусной терапии смертность, обусловленная ВИЧ-инфекцией, существенно уменьшилась, продолжительность жизни таких пациентов заметно увеличилась, и на первый план все чаще выходит проблема сердечно-сосудистой патологии, косвенно или прямо связанная с этой инфекцией. Считают, что сердечно-сосудистые заболевания у таких пациентов могут быть ассоциированы с самой ВИЧ-инфекцией, оппортунистическими инфекциями, воздействием антиретровирусных препаратов или средств для лечения оппортунистических осложнений, способом заражения ВИЧ или с классическими сердечно-сосудистыми факторами риска (такими, как курение, возраст или наследственность). Поражение сердечно-сосудистой системы при ВИЧ-инфекции всегда значительно ухудшает прогноз. Учитывая серьезную эпидемиологическую обстановку, наличие тяжелой сердечно-сосудистой патологии, особенно у лиц молодого возраста, нужно рассматривать с точки зрения ее возможной ассоциации с ВИЧ. Патология сердечно-сосудистой системы при ВИЧ-инфекции многообразна: поражение сосудов (атеросклероз, васкулит, легочная гипертензия) и сердца (эндокардит, миокардит, перикардит, ВИЧ-ассоциированная дилатационная кардиомиопатия, опухоли, в частности саркома Капоши, лимфома) [25].

В провоцировании связи ВИЧ-инфекции и ИБС играют роль такие факторы, как сочетание с другими вирусами или дефицит витамина D [26].

Вирус гепатита С. Пациенты с хронической ВГС-инфекцией имеют повышенную распространенность атеросклероза сонных артерий и увеличение толщины интимы-медии по сравнению со здоровыми или лицами с гепатитом В и неалкогольным стеатогепатитом. Активный хронический гепатит С проявляется как независимый фактор риска развития ишемических нарушений мозгового кровообращения и ишемической болезни сердца. В некоторых исследованиях показано благотворное влияние успешной интерферонотерапии (с достижением стойкого вирусологического ответа) на снижение сердечно-сосудистого риска. Риск серьезных сердечно-сосудистых событий выше у пациентов с ВГС-инфекцией по сравнению с контрольной группой, независимо от тяжести заболевания печени или общих сердечно-сосудистых факторов риска [27].

Туберкулез.

Моноциты/макрофаги, лимфоциты и цитокины, вовлеченные в клеточные иммунные от-

веты против микобактерий туберкулеза, также являются основными факторами атерогенеза, что указывает на потенциальную патогенную роль туберкулеза и ССЗ с использованием механизмов, которые были описаны для других патогенов. Исследования показали проатерогенный эффект антитела-опосредованных реакций против белка теплового шока-65 микобактерий за счет перекрестного взаимодействия с аутоантигенами в человеческих сосудах. Кроме того, субпопуляции микобактерий активно реплицируются во время латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ), и недавние исследования показывают, что ЛТИ связана с постоянным хроническим воспалением, которое может привести к ССЗ [28]. Последние эпидемиологические исследования показали, что риск ССЗ у лиц, у которых развивается туберкулез, выше, чем у лиц, не имеющих в анамнезе этого заболевания, даже через несколько лет после выздоровления [29]. Заболеваемость и факторы риска развития острого коронарного синдрома (ОКС) были исследованы у 10168 больных с впервые выявленным туберкулезом (ТБ) на Тайване в период с 1997 по 2010 г., и 40 672 контроля без ТБ из общей популяции. Последующий период наблюдения исчислялся от момента постановки диагноза ТБ до возникновения ОКС. В результате в течение периода наблюдения общая частота ОКС была у больных туберкулезом выше, чем у не-ТБ пациентов (2,10 против 1,51 на 1000 человеко-лет). Заболеваемость ОКС увеличивалась на 40 % у больных ТБ после коррективки по возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям. Среди возможных механизмов сердечно-сосудистых нарушений при туберкулезе обсуждаются:

- прямое воздействие на миокард (туберкулезный миокардит);
- прямое влияние на коронарные артерии (туберкулезный артериит);
- повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов (например, IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- α);
- активация системы моноциты / макрофаги;
- активация CD4+, Th1- и Th17-клеток;
- аутоиммунные реакции, опосредуемые антителами против Hsp65 микобактерий.

Микробиота. Микробиота человека — микроорганизмы, обитающие на поверхности и внутри его организма (на коже, в кишечнике и др.) и определяющие многие аспекты его здоровья.

Предполагаются возможные механизмы воздействия нарушенной микробиоты на процесс атерогенеза:

- кишечные бактерии метаболизируют сложные углеводы до короткоцепочечных жирных кислот, которые стимулируют различные свя-

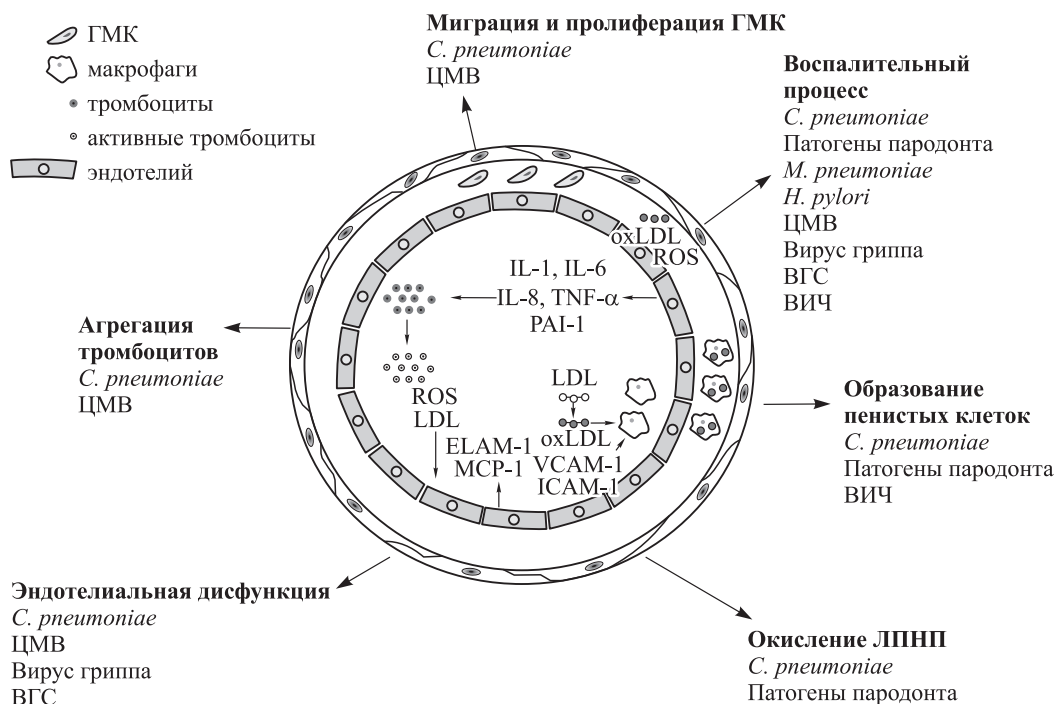


Рис. 2. Схематическое изображение поперечного разреза артерии. Возможные этиопатогенетические механизмы инфекционных агентов при развитии атеросклеротических бляшек [30]. ГМК – гладкомышечные клетки; ЦМВ – цитомегаловирус; ВГС – вирус гепатитов С.

C. pneumoniae – *Chlamydia pneumoniae*; HCMV – *Human cytomegalovirus*; *H. pylori* – *Helicobacter pylori*; *M. pneumoniae* – *Mycoplasma pneumoniae*; HCV – *Hepatitis C virus*; HIV – *Human immunodeficiency virus*; SMC – *Smooth muscle cell*; ROS – *Reactive oxygen species*; LDL – *Low-density lipoprotein*; OxLDL – *Oxidized low-density lipoprotein*; IL – *Interleukin*; TNF- α – *Tumor necrosis factor*; PAI – *Plasminogen activator inhibitor-1*; ELAM-1 – *Endothelial-leukocyte adhesion molecule-1*; VCAM-1 – *Vascular cell adhesion molecule-1*; ICAM-1 – *Intercellular adhesion molecule-1*; MCP-1 – *Monocyte chemoattractant protein-1*; HSP65 – *heat shock protein 65*; IFN – *interferon*; Th1 – *T helper-1*; Th17 – *T helper-17*; TNF – *tumor necrosis factor*

занные с G-белком рецепторы, влияющие на ожирение, липидный обмен, иммунные функции и артериальное давление.

– микробиота кишечника может способствовать системному воспалению, активируя врожденную иммунную систему, тем самым влияя на признаки метаболического синдрома, стеатоз печени и атеросклероз.

– микробиота кишечника оказывает явное влияние на метаболизм желчных кислот и бактериальную гидролазу, участвующую в деконъюгации таурин-таурохолевой кислоты, в передаче сигналов FXR и ожирении, вызванном диетой.

– некоторые полифенольные метаболиты защищают от гиперхолестеринемии и атеросклероза. Кишечные бактерии ферментативно модифицируют их, чтобы увеличить их всасывание в кишечнике.

– триметиламин-N-оксид (ТМАО) – метаболит, вырабатываемый из пищевого холина и карнитина под действием кишечной микробиоты, тесно связан с атеросклерозом у людей. Экспе-

риментальные исследования на мышах убедительно подтверждают причинно-следственную связь, которая может включать воздействие на уровень холестерина, обмен веществ или воспаление стенки сосуда [4].

Таким образом, влияние инфекционных агентов на сосудистую стенку можно представить рис. 2.

ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ СОЧЕТАННЫХ ИНФЕКЦИЙ В АТЕРОГЕНЕЗЕ

Другая важная парадигма – интегральный эффект разных инфектов, в результате оказывающий кумулирующее воздействие (так называемая *infectious burden*, инфекционная нагрузка, «инфекционная коалиция» и даже «бремя инфекции»). Конкретные механизмы влияния сочетанных инфекций на атеросклероз (АТ) постепенно раскрываются. Так, в недавнем исследовании Kountouras et al. дополняют упомянутый выше обзор [27] о связи ВГС и атеросклероза.

Авторы доказывают, что широко распространенная в Европе *Helicobacter pylori* инфекция тесно ассоциирована с вирусом гепатита С, а эрадикационная терапия *Helicobacter pylori* у лиц с ВГС приводит к снижению уровня циркулирующего фибриногена и таким образом снижает риск ССЗ [31].

Можно предположить, что разные инфекции действуют одновременно и разнонаправленно, одни влияют на липопротеинный обмен, другие повреждают интиму, третьи инфицируют бляшку и паразитируют в ней, вызывая ее деградацию и некроз. Однако неудивительно, что инфекции разного происхождения, геномного состава и обладающие множеством разнообразных белков, тропны к человеческому эндотелию. Вероятно, они находят там «свои» белки, рецепторы и лиганды.

Исследователи обнаружили предварительные доказательства того, что совокупное влияние этих хронических инфекций, а не какого-либо отдельного организма, может способствовать атеросклерозу и риску клинических сосудистых событий, включая ишемический инсульт. Это совокупное «бремя инфекций» может быть связано с инсультом через независимые механизмы атеросклероза, в том числе агрегации тромбоцитов и эндотелиальной дисфункции [32].

НОВЫЕ ДАННЫЕ, ПОЛУЧЕННЫЕ В ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ. ГИПОТЕЗЫ, КОНЦЕПЦИИ, ПАРАДИГМЫ.

Компьютерная томография мумифицированных тел египтян и перуанцев, живших несколько тысяч лет назад, показала наличие кальцификатов в сонных артериях, дистальной аорте или подвздошной артерии у 29 из 76 древних египетских мумий (38 %) и у 23 из 61 мумий (37 %) из Перу [33].

Предложена модель воздействия окружающей среды на старение [34]. Инфекции и инфламмагены (неинфекционные частицы при вдыхании или заглатывании, такие как табак, ископаемое топливо, пыль и эндотоксины), дефицит питательных веществ и социальный стресс по отдельности или в сумме resultируются в изменениях иммунной системы, мозга и обмена веществ, которые могут привести к воспалению, атеросклерозу и раку. Процесс начинается на ранней стадии развития и продолжается на протяжении всей жизни (рис. 3).

С.Е. Finch полагает, что воспаление является одним из основных причин старения человека, ссылаясь на его участие в развитии не только атеросклероза, но и болезни Альцгеймера



Рис. 3. Вероятное влияние некоторых факторов на старение [34]

(БА), многих видов рака и в целом угасания жизненных функций.

Другая группа ученых также предлагает концепцию общности атеросклероза и БА. Действительно, оба заболевания характеризуются воспалением, инфильтрацией макрофагов и окклюзией сосудов. Аллельные варианты общих генов, включая АРОЕ, предрасполагают к обоим заболеваниям. В обоих случаях имеются убедительные доказательства ассоциации с вирусными и бактериальными патогенами, включая вирус простого герпеса и *Chlamydomphila*. Более того, абляция компонентов иммунной системы (или только макрофагов из костного мозга) на животных моделях ограничивает развитие болезни в обоих случаях, подтверждая, что оба зависят от воспалительных/иммунных механизмов.

Амилоид β (пептид из 42 аминокислотных остатков) считается одним из основных факторов, провоцирующих БА, и, вероятно, также играет ключевую роль в атерогенезе. Некоторые препараты, по крайней мере, в мышинной модели, являются эффективными в предотвращении развития как атеросклероза, так и БА. Инфекция и воспаление селективно индуцируют экспрессию холестерол-25-гидроксилазы (СН25Н), что приводит к катализируемой этерификации стеролов, внутриклеточному накоплению холестеринных эфиров и липидных капель, окклюзии сосудов и клиническим проявлениям [35].

ОПИСТОРХОЗ

На фоне общего негативного влияния различных инфектов на возникновение и прогрессирование АТ предложена гипотеза: хроническая инфекция *Opisthorchis felinus* может оказывать благотворное влияние на развитие атеросклероза. Так, при патолого-анатомическом исследовании 319 пациентов в Ханты-Мансийске оказалось, что средний процент поверхности аорты, покрытой липидными пятнами, фиброзными бляшками и другими поражениями, был отрицательно связан с количеством тел гельминтов в печеночных желчных протоках. Более того, у лиц с массивной инвазией был ниже уровень общего холестерина в сыворотке [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атеросклероз — это хроническое заболевание, характеризующееся хроническим воспалением, эндотелиальной дисфункцией и накоплением липидов в сосудистой стенке. Хотя модификация и отложение липидов, как полагают, являются основным источником постоянного воспалительного процесса, большое количество доказательств предполагает, что инфекционные агенты могут способствовать атеросклеротическим процессам. Это может происходить в результате прямого воздействия при инфицировании сосудистых клеток и / или косвенным воздействием путем индукции цитокинов и белков-реактивов острой фазы инфекции в других тканях. Многие бактериальные и вирусные патогены были связаны с атеросклерозом в сероэпидемиологических исследованиях, идентифицированы в атеросклеротической ткани человека и в экспериментальных исследованиях, демонстрирующих ускорение атеросклероза. Большое внимание привлечено ко многим вирусным агентам (семейство герпес-вирусов, гриппа, гепатитов В и С, ВИЧ). Перспективным путем профилактики атеросклероза предполагается вакцинирование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Campbell L.A., Rosenfeld M.E. Infection and atherosclerosis development // Arch. Med. Res. 2015. Vol. 46. P. 339–350.
2. O'Connor S., Taylor C., Campbell L.A. et al. Potential infectious etiologies of atherosclerosis: a multifactorial perspective // Emerg. Infect. Dis. 2001. Vol. 7. P. 780–788.
3. Rosenfeld M.E., Campbell L.A. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis // Thromb. Haemost. 2011. Vol. 106. P. 858–867.
4. Org E., Mehrabian M., Lusis A.J. Unraveling the environmental and genetic interactions in atherosclerosis: Central role of the gut microbiota // Atherosclerosis. 2015. Vol. 241 (2). P. 387–399.
5. Fabricant C.G., Fabricant J., Litrenta M.M., Minick C.R. Virus-induced atherosclerosis // J. Exp. Med. 1978. Vol. 148 (1). P. 335–340.
6. Никитская Е.А., Марюхнич Е.В., Саввинова П.П. и др. Вирусы герпеса человека и атеросклероз. Современный взгляд // Креатив. кардиология. 2015. № 2. С. 54–62.
7. Grivel J.C., Ivanova O., Pinegina N., Blank P.S., Shpektor A., Margolis L.B., Vasilieva E. Activation of T lymphocytes in atherosclerotic plaques // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2011. Vol. 31, 12. P. 2929–2937.
8. Никитская Е.А., Гривель Ж.-Ш., Иванова О.И. и др. Исследование герпес-вирусной ДНК в коронарных артериях пациентов, умерших в острой стадии инфаркта миокарда // Креатив. кардиология. 2014. № 4. С. 52–64.
9. Тарасов А.В., Куляшова Л.Б., Желтакова И.Р. и др. Особенности диагностики инфекции, вызванной *Chlamydomphila pneumoniae*, у больных острым коронарным синдромом // Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6, № 1. С. 67–72.
10. Almalki Z.S., Guo J.J. Cardiovascular events and safety outcomes associated with azithromycin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials // Am. Health. Drug. Benefits. 2014. Vol. 7 (6). P. 318–328.
11. Govea-Alonso D.O., Beltrán-López J., Salazar-González J.A., Vargas-Morales J., Rosales-Mendoza S. Progress and future opportunities in the development of vaccines against atherosclerosis // Expert. Rev. Vaccines. 2017. Vol. 16, No. 4. P. 337–350. DOI: 10.1080/14760584.2017.1258309.
12. Yu M., Zhang Y., Yang Z. et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and stroke: a meta-analysis of prospective observational studies // J. Stroke. Cerebrovasc. Dis. 2014. Vol. 23, N 9. P. 2233–2239.
13. Huang W.S., Tseng C.H., Lin C.L. et al. *Helicobacter pylori* infection increases subsequent ischemic stroke risk: a nationwide population-based retrospective cohort study // QJM. 2014. Vol. 107, N. 12. P. 969–975.
14. Sharma V., Aggarwal A. *Helicobacter pylori*: Does it add to risk of coronary artery disease // World. J. Cardiol. 2015. Vol. 7, N 1. P. 19–25.
15. Vijayvergiya R., Vadivelu R. Role of *Helicobacter pylori* infection in pathogenesis of atherosclerosis // World. J. Cardiol. 2015. Vol. 7, N 3. P. 134–143.
16. Chmiela M., Gajewski A., Rudnicka K. *Helicobacter pylori* vs coronary heart disease - searching for connections // World. J. Cardiol. 2015. Vol. 7, N 4. P. 187–203.
17. Решетников О.В., Курилович С.А., Никитин Ю.П. Инфекции пародонта и их возможное влияние на развитие атеросклероза и его осложнений // Атеросклероз. 2015. Т. 11, № 1. С. 74–80.
18. Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. Links between atherosclerotic and periodontal disease // Exp. Mol. Pathol. 2016. Vol. 100. P. 220–235.
19. Chou S.H., Tung Y.C., Lin Y.S. et al. Major adverse cardiovascular events in treated periodontitis: a population-based follow-up study from Taiwan // PLoS. One. 2015. Vol. 10, N 6. e0130807.
20. Bokhari S.A., Khan A.A., Butt A.K. et al. Periodontitis in coronary heart disease patients: strong association between bleeding on probing and systemic biomarkers // J. Clin. Periodontol. 2014. Vol. 41, N 11. P. 1048–1054.
21. Orlandi M., Suvan J., Petrie A. et al. Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis // Atherosclerosis. 2014. Vol. 236, N 1. P. 39–46.
22. Chukkapalli S.S., Rivera-Kweh M.F., Velsko I.M. et al. Chronic oral infection with major periodontal bacteria *Tannerella forsythia* modulates systemic atherosclerosis risk factors and inflammatory markers // FEMS. Pathogens. Disease. 2015. Vol. 73, N 3. P. 1–12.
23. Решетников О.В., Курилович С.А., Никитин Ю.П. Возможная роль вируса гриппа при атеросклероз-ассоциированных заболеваниях: насколько эффективна превенция? // Атеросклероз. 2012. Т. 8, № 1. С. 27–35.

24. Veljkovic V., Glisic S., Veljkovic N. et al. Influenza vaccine as prevention for cardiovascular diseases: possible molecular mechanism // *Vaccine*. 2014. Vol. 32. P. 6569–6575.
25. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Лагутенкова О.И., Шевелев А.Н. Поражение сердечно-сосудистой системы при ВИЧ-инфекции // *Сердце и сосуды*. 2013. Т. 4, № 44. С. 116–122.
26. Barakat M.G., Arora R.R. Coronary artery disease in the human immunodeficiency virus seropositive population // *Am. J. Ther.* 2016. Vol. 23, N 1. P. e224–e231. DOI: 10.1097/MJT.0b013e3182973924.
27. Domont F., Cacoub P. Chronic hepatitis C virus infection, a new cardiovascular risk factor? // *Liver. Int.* 2016. Vol. 36, N 5. P. 621–627. DOI: 10.1111/liv.13064.
28. Sullivan Z.A., Wong E.B., Ndung'u T. et al. Latent and active tuberculosis infection increase immune activation in individuals co-infected with HIV // *EBio. Med.* 2015. Vol. 2, N 4. P. 334–340.
29. Chung W.S., Lin C.L., Hung C.T. et al. Tuberculosis increases the subsequent risk of acute coronary syndrome: a nationwide population-based cohort study // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2014. Vol. 18, N 1. P. 79–83.
30. Sessa R., Pietro M.D., Filardo S., Turriziani O. Infectious burden and atherosclerosis: A clinical issue // *World. J. Clin. Cases*. 2014. Vol. 2, N 7. P. 240–249.
31. Kountouras J., Polyzos S.A., Zeglinas C., Katsinelos P. *Helicobacter pylori*-related chronic hepatitis C infection and the risk for cardiovascular disease // *Liver. Int.* 2016. May 13. doi: 10.1111/liv.13161.
32. Elkind M.S. Infectious burden: a new risk factor and treatment target for atherosclerosis // *Infect. Disord. Drug. Targets*. 2010. Vol. 10, N 2. P. 84–90.
33. Thomas G.S., Wann L.S., Allam A.H. et al. Why did ancient people have atherosclerosis?: from autopsies to computed tomography to potential causes // *Glob. Heart*. 2014. Vol. 9, N 2. P. 229–237.
34. Finch C.E. Evolution of the human lifespan, past, present, and future: phases in the evolution of human life expectancy in relation to the inflammatory load // *Proc. Am. Philos. Soc.* 2012. Vol. 156, N 1. P. 9–44.
35. Lathe R., Sapronova A., Kotelevtsev Y. Atherosclerosis and Alzheimer - diseases with a common cause? Inflammation, oxysterols, vasculature // *BMC. Geriatrics*. 2014. Vol. 14. P. 36.
36. Magen E., Bychkov V., Ginovker A., Kashuba E. Chronic *Opisthorchis felinus* infection attenuates atherosclerosis – an autopsy study // *Int. J. Parasitol.* 2013. Vol. 43, N 10. P. 819–824.

INFECTIONS, INFLAMMATION AND ATHEROSCLEROSIS

O.V. Reshetnikov¹, S.A. Kurilovich^{1,2}, Yu.P. Nikitin¹

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

²Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

Atherosclerotic cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide. In recent decades, the influence of many microorganisms involved (directly or indirectly) in provoking the process of atherogenesis, including cell adhesion, cytokine-associated damage, release of reactive oxygen species, etc. has been shown. Others, such as the influenza virus, can cause systemic inflammation that can damage vascular wall (for example, by cytokines and proteases). In addition, another indirect mechanism by which some infectious agents (such as *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, periodontal pathogens, etc.) that may play a role in the pathogenesis of atherosclerosis is molecular mimicry. Given the complexity of the mechanisms by which each pathogen can contribute to the development and progression of atherosclerosis, it is obvious that ongoing research and new data will be useful for improving our understanding of the infectious component of atherosclerosis.

Keywords: atherosclerosis, bacteria, viruses, pathogenetic mechanisms

Статья поступила 29 марта 2019 г.,
принята в печать 19 апреля 2019 г.