

УДК 616.13-004.6-02:616-002

Развитие атеросклероза при инфекционно-воспалительных заболеваниях.

Торопицын С.А.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь.

Резюме

Атеросклероз – одна из основных причин сердечно-сосудистых патологий. Это – полиэтиологическое заболевание. На настоящий момент существует множество теорий возникновения атеросклероза: тромбогенная теория – Дьюгеда, моноклональная теория гладкомышечных клеток, иммунологическая теория Климова, инфильтрационная теория Аничкова, нервно-метаболическая теория Мясникова, липопротеидная и инфекционная теории. Придерживаются в настоящее время теории альтерации. Хотя, несомненно, влияние компонентов каждой теории на атерогенез имеется. Теория альтерации гласит, что эндотелий сосудистой стенки подвержен действию повреждающих факторов, в результате которого происходит отложение фракций холестерина под эндотелием. Но в данном обзоре рассматривается значение инфекционной теории атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, иммунитет, атерогенез.

The amplification of atherosclerosis under infectious and inflammatory diseases.

Toropitsyn S.A.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm

Resume

Atherosclerosis is one of the main causes of cardiovascular pathologies. This is a polietiological disease. Currently, there are many theories of atherosclerosis: thrombogenic theory - Dugeda, monoclonal theory of smooth muscle cells, Klimov's immunological theory, Anichkov's infiltration theory, Myasnikov's neuro-metabolic theory, lipoprotein and infectious theory. Adhere to the current theory of alteration. Although, of course, the influence of the components of each theory on atherogenesis is present. The theory of alteration states that the endothelium of the vascular wall is exposed to damaging factors, as a result of which cholesterol fractions are deposited under the endothelium. But this review examines the significance of the infectious theory of atherosclerosis.

Keywords: atherosclerosis, immunity, atherogenesis

Введение.

Атеросклероз - это хроническое, полиэтиологическое заболевание, обусловленное отложением в интиме сосудов холестерина и других жиров в форме налетов или бляшек с уплотнением стенки и потерей ее эластичности.

Согласно Американской Ассоциации Сердца в 2015 году от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умерло 17,9 миллионов человек. К 2030 году эта цифра увеличится до 23,6 миллионов. По данным 2018 года в Америке число умерших от ССЗ составляет 836,546, каждый третий.

Из них процент поражений коронарных артерий атеросклерозом составил 43,8%

Несомненно основными факторами в развитии атеросклероза являются излишний вес, и высокий уровень липопротеинов низкой плотности, что особенно актуально для США.

Но в данной статье рассматривается еще один фактор, влияющий на развитие атеросклероза – инфекционно-воспалительный процесс (ИВП). Наша задача - разобраться, каким образом оказывается стимулирующее влияние на атерогенез? Можно ли считать ИВП полноценным фактором, или он оказывает свое действие только в совокупности с сопутствующими ?

Возможные механизмы влияния микробных антигенов на сосудистую стенку.

Одними исследованиями были установлены прямой и опосредованный механизмы инфекционных агентов, которые влияют на развитие атеросклероза.

Прямой механизм заключается в пенетрации антигена (АГ) в клетки сосудистой стенки и дальнейшем нахождении его в атеросклеротической бляшке, что ускоряет развитие атеросклероза.

Непрямой механизм заключается в инфицировании внесосудистых клеток и в результате агрессии АГ, выработанные цитокины и белки острой фазы приводят к ускорению развития атеросклероза.

Так же была доказана корреляция между гиперлипидемической диетой и воспалительным процессом, вызванным бактериями или вирусами.

Доказано участие некоторых видов бактерий: *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*), *Mycoplasma pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Enterobacter hormaechei*, множественные

оральных микроорганизмов (e.g., *Poryphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Tanerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mutans*)

А так же доказано участие таких вирусов как: cytomegalovirus, hepatitis C virus, human immunodeficiency virus, herpes simplex viruses, Epstein-Barr Virus, enteroviruses, and parvovirus.

Использование «гиперлипидемических» мышей (C57BL/6J), а так же с дефицитом ЛПНП [LDLRe/e], с дефицитом Апо Е (apoEe/e) позволило установить, что заражение инфицирование их повышало риски развития атеросклероза.

Тогда как отсутствие гиперлипидемической диеты при инфицировании мышей не вызывало атеросклеротических нарушений.[1,3,9,11,12,14,15,17]

Влияние эндотоксина на развитие атеросклероза.

Наиболее широко распространено в настоящее время положение о том, что атеросклероз является хроническим заболеванием, в основе которого лежат повреждения эндотелия и формирование в стенке артерий фиброзных атеросклеротических бляшек, до настоящего времени, несмотря на предложенные варианты, остается недостаточно ясной причина, запускающая механизм образования атеросклеротической бляшки. Исследования последних лет заставляют предположить возможность участия в этих процессах эндотоксина, избыточному образованию которого способствуют дисбиотические изменения в кишечнике, столь нередко возникающие в пожилом и старческом возрасте.

Эндотоксин — липополисахарид (ЛПС), входящий в состав внешней мембраны клеточной стенки грамотрицательных бактерий, обладающий широким спектром различных видов биологической активности.

В норме небольшое количество ЛПС попадает в системный кровоток из толстого кишечника, но он активно захватывается и обезвреживается в печени клетками Купфера, а так же различными факторами крови и иммунной системы.

Но ситуация в корне меняется при стрессе, действии проникающей радиации и других экологически отрицательных факторов, различных заболеваниях инфекционного и неинфекционного генеза. В таких условиях увеличивается проникновение ЛПС в системный кровоток, а так же истощаются факторы антиэндотоксинового иммунитета. По мимо вышесказанного резко уменьшается титр антител к гликолипиду хемотипа Re, нейтрализующих эндотоксин, содержание полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ),

связывающих ЛПС *in vivo*, в кровотоке. Практически исчезают ПЯЛ, способные связывать ЛПС *in vitro*. Другими словами, исчезают резервы связывания ЛПС антителами и гранулоцитами и организм становится почти полностью беззащитным к повторным атакам вновь поступающего в кровотоки ЛПС.

Стартовые или начальные этапы системного действия липополисахарида характеризуются его контактом с клетками крови и тканей, а также липопротеинами крови. Из клеток, акцептирующих эндотоксин, центральными участниками и индукторами воздействия ЛПС являются: клетки эндотелия, тромбоциты, макрофаги, нейтрофилы, базофилы, тучные клетки, гепатоциты, что обусловлено дефицитом селективных свойств у ЛПС. Нужно сказать, что значительная часть липополисахарида транспортируется к органам и тканям комплексно с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), а фиксация на клетках крови, мезенхимы и органоспецифических элементах обуславливается в большей мере мембранными образ-распознающими рецепторами (ОРР) Toll-подобного типа (TLR)

Через 0.5-1 часа после инъекции эндотоксина *Sl. typhimurium* кроликам было отмечено снижение активности миелопероксидазы и количества катионных пептидов в ПЯЛ, достигших максимальной отметки к 3 часам. Опосредованно, через увеличение продукции фибронектина, сальмонеллезный липополисахарид усиливает хемотаксис, адгезивную активность нейтрофилов, усиливает сниженную и уменьшает повышенную генерацию ПЯЛ супероксид-радикала. Сложное динамическое взаимодействие эндотоксин связывающих систем крови и эндотоксина характеризует интенсивность развития изменений реологических свойств крови, гемостаза и микроциркуляции при системной эндотоксинемии. Связывание ЛПС макрофагами, ПЯЛ, с одной стороны, инициирует развитие комплекса защитных реакций, а с другой — выработку цитокинов и цитокин-опосредованную деструкцию органов и тканевых элементов.

Таким образом, эндотоксин (ЛПС) — один из компонентов внешней оболочки грамотрицательных бактерий — взаимодействует с ЛПС-связывающим белком (LBP) и транспортируется в печень. Клетки Купфера и моноциты активируются и секретируют медиаторы воспаления. Это является условно начальным этапом развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО).

Важную роль в развитии атеросклероза играет хроническое воспаление, которое обуславливает явление альтерации и пролиферации эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосуда, а так же активацию макрофагов, непосредственно находящихся в интима артерий. Активированные макрофаги в избыточном количестве поглощают холестерин из

ЛПНП и как следствие преобразуются в пенистые клетки, наличие которых относится к одним из ранних признаков формирования атером . Участие в атерогенезе воспаления вполне естественно вызывает вопрос о возможной роли в патогенезе инфекционных антигенов, которые, являются широко распространенной причиной развития воспаления. Как показали исследования последнего времени, такая постановка вопроса имеет право на существование.[2,3,5,6,9,11,16]

IgG – антитела к антигенам бактерий, тканей человека, к *Chlamidia pneumoniae* и БТШ60 *Chlamidia pneumoniae* при атеросклерозе.

В исследовании А. О. Арзуманян, С. К. Машилова, Н. А. Михайловой, И. А. Баснакян , Н. Е. Ястребовой, Н. П. Ванеевой, А. В. Караулова были изучены сыворотки здоровых и больных атеросклерозом исследуемых. В них определяли уровень IgG антител (АТ) к антигенам (АГ) 12 видов бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus spp.*, *Micrococcus luteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*; АТ к четырем органонеспецифическим АГ (нативная ДНК, денатурированная ДНК, эластин, коллаген) и 11 органоспецифическим антигенам человека, представляющим собой микросомальные фракции почек, печени, сердца, легких, тонкой кишки, толстой кишки, гипофиза, щитовидной железы, желудка (слизистый слой), поджелудочной железы и надпочечников, а также к антигену из *Ch. pneumoniae* и к БТШ60 *Ch. pneumoniae*

В результате было изучено содержание противотканевых и антибактериальных IgG-антител у больных атеросклерозом во взаимосвязи со степенью выраженности этого патологического состояния.

При сравнении процентного распределения сывороток пациентов атеросклерозом по категориям со степенью выраженности атеросклероза установлено, что степень атеросклероза выше в категориях, где есть антибактериальные антитела. Это подтверждается обратной корреляционной зависимостью.

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что наличие сопутствующей инфекции, носящей даже латентное протекание, утяжеляет течение самого атеросклероза.

Большинство изучаемых сывороток в каждой категории содержало более высокий уровень АТ к антигену *Ch. pneumoniae* и БТШ 60 *Chlamidia*, чем в контрольной. В группе, имеющей атеросклероз эти показатели оказались более высокими, чем там, где в сыворотках

содержались АТ к исследуемому спектру бактериальных АГ. Помимо этого, в этих категориях имела место большая степень выраженности атеросклероза, что, возможно, указывает на значительную роль хламидий в развитии атеросклероза и тяжести его клинических проявлений. В пользу полученных в работе результатов свидетельствуют следующие данные литературы. Показано, что среди детей, у которых чаще, чем у взрослых, отмечались инфекционные заболевания, но отсутствовали главные факторы риска атеросклероза, также обнаруживали атеросклероз. У пациентов, получавших антибактериальную терапию, отмечали клиническое улучшение состояния, нормализацию показателей обмена липидов, снижение уровня антител к патогенам. [4,6]

Роль латентной инфекции у здоровых людей как фактор риска атеросклероза.

С 2009 по 2011 год проводилось исследование, которое выявило, что наличие скрытой цитомегаловирусной инфекции (CMV) приводит к возникновению оксидативного стресса эндотелия сосудов. Что в свою очередь с повышенным ИМТ и гиперхолестеринемической диетой ускоряет появление атеросклероза у здоровых людей.

Сейчас все больше внимания уделяется свободнорадикальной теории атеросклероза (АС). Оксидативный стресс (ОС), как многогранное патологическое явление, протекающее как внутриклеточно, так и за ее пределами, разнонаправленно меняется в различные стадии заболевания. Среди многих компонентов АС одни из них окисленные ЛПНП. Они содержат неодинаковое количество гидроперекисей жирных кислот и белков, продуктов их распада, которые способны инициировать циклы окислительной трансформации структурных компонентов сосудистой стенки. Так же эти молекулы увеличивают адгезивные свойства нейтрофилов, вызывающее повреждение эндотелия. Поглощение макрофагами окисленных ЛПНП происходит через скэвинджер рецепторы, приводящее к появлению пенистых клеток, их накоплению в интиме сосудов и формированию бляшки. [7,10,18]

Риск раннего атеросклероза у коинфицированных HCV - HIV-пациентов.

С декабря 2006 года по январь 2008 года были исследованы HCV – HIV коинфицированные и HCV и HIV моноинфицированные пациенты. Изучалось при помощи УЗИ прогрессирование атеросклеротических бляшек на фоне данных заболеваний а так же факторов риска (курение, гиперлипидемия, повышенный ИМТ, возраст...)

Результаты исследования показали, что HCV является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. А так же было показано увеличение риска раннего атеросклероза у коинфицированных HCV-HIV пациентов. [8,13]

Заключение

Подводя итоги можно сказать, что инфекционно-воспалительные процессы (ИВП) несомненно оказывают влияние на атерогенез. Возможно это не прямое влияние, и ИВП нельзя считать как самостоятельный этиологический фактор. Но в совокупности с гиперлипидемической диетой, повышенным ИМТ, вредными привычками и т.п. – ИВП являются грозным фактором, который не стоит отставлять на задний план. Возможно наличие хронических инфекций, HIV, HAV у человека должны послужить поводом для дополнительным методов обследования на выявление рисков сердечно-сосудистых заболеваний. Так же было отмечено, что возбудители ИВП, а так же компоненты их оболочек - эндотоксин способны усугублять уже имеющийся атеросклеротический процесс, утяжеляя его течение.

Список литературы:

1. Lee Ann Campbella and Michael E. Rosenfeldb. Infection and Atherosclerosis Development
2. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б. ЭНДОТОКСИН (ЛПС) В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА
3. Chie Hayashi, George Papadopoulos, Cynthia V. Gudino, Ellen O. Weinberg, Kenneth R. Barth, Andres G. Madrigal, Yang Chen, Hua Ning, Michael LaValley, Frank C. Gibson III, James A. Hamilton and Caroline A. Genco. Protective Role for TLR4 Signaling in Atherosclerosis Progression as Revealed by Infection with Common Oral Pathogen.
4. А. О. Арзуманян*, С. К. Машилов*, Н. А. Михайлова*, И. А. Баснакьян , Н. Е. Ястребова*, Н. П. Ванеева*, А. В. Караулов**. IgG – антитела к антигенам бактерий, тканей человека, к Chlamidia pneumoniae и БТШ60 Chlamidia pneumoniae при атеросклерозе.
5. Д.Р. Яруллина, О.Н. Ильинская, Н.И. Силкин, М.Х. Салахов, Р.Н. Хайруллин.
ИНФЕКЦИОННАЯ ПРИРОДА АТЕРОСКЛЕРОЗА: ФАКТЫ И ГИПОТЕЗЫ
6. Simone Kreutmayer & Adam Csordas & Jan Kern & Viola Maass & Giovanni Almanzar & Martin Offterdinger & Robert Öllinger & Matthias Maass & Georg Wick. Chlamydia pneumoniae infection acts as an endothelial stressor with the potential to initiate the earliest heat shock protein 60-dependent inflammatory stage of atherosclerosis
7. Yu-Lin Lee, Chun-Eng Liu , Wen-Long Cho , Chen-Ling Kuo , Wen-Ling Cheng , Ching-Shan Huang , and Chin-San Liu. Presence of cytomegalovirus DNA in leucocytes is associated with increased oxidative stress and subclinical atherosclerosis in healthy adults

8. Archana Maniar, Collin Ellis, David Asmuth, Richard Pollard and John Rutledge. HIV infection and atherosclerosis: evaluating the drivers of inflammation
9. Daniela Pedicino □, Ada Francesca Giglio, Vincenzo Alessandro Galiffa, Pio Cialdella, Francesco Trotta, Francesca Graziani, Giovanna Liuzzo. Infections, immunity and atherosclerosis: Pathogenic mechanisms and unsolved questions
10. Milan Popovic, Katarina Smiljanic , Branislava Dobutovic , Tatiana Syrovets, Thomas Simmet, Esma R. Isenovic. Human cytomegalovirus infection and atherothrombosis
11. O.N. Pavlov. THE ROLE OF INFECTION IN PATHOGENESIS OF ATHEROGENOUS INFLAMMATORY PROCESS
12. Ж.К. ОРДАБАЕВ ,Б.В. ЗАСОРИН , Е.А. КАНАТКАЛИЕВА. РОЛЬ МИКРОБНОГО ФАКТОРА В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА
13. Philippe Sosner*, Marc Wangermez, Carine Chagneau-Derrode , Gwenaël Le Moal , Christine Silvain. Atherosclerosis risk in HIV-infected patients: The influence of hepatitis C virus co-infection
14. Irina M. Velsko., Sasanka S. Chukkapalli., Mercedes F. Rivera , Ju-Youn Lee , Hao Chen , Donghang Zheng , Indraneel Bhattacharyya , Pandu R. Gangula , Alexandra R. Lucas , Lakshmyya Kesavalu. Active Invasion of Oral and Aortic Tissues by Porphyromonas gingivalis in Mice Causally Links Periodontitis and Atherosclerosis
15. M.I. Bukrinsky, V.P. Karagodin , D.D. Sviridov , A.N. Orekhov. VIRUS INFECTION AND CHOLESTEROL METABOLISM IN MACROPHAGES
16. Jie Yang, Juan Wu , Yu Liu , Jin Huang , Zhipin Lu , Liping Xie , Weibin Sun, Yong Ji. Porphyromonas gingivalis Infection Reduces Regulatory T Cells in Infected Atherosclerosis Patients
17. Pekka Ylostalo , Sirpa Anttila , Ulla Rajala , Markku Paivansalo , Sirkka Keinänen-Kiukkaanniemi, Tero Sakki and Matti Knuutila. Periodontal infection and subclinical atherosclerosis: the role of high-density lipoprotein as a modifying factor
18. Е. Медведева, Ю. Щукин, Е. Селезнёв. Окислительный стресс и воспаление у больных атеросклерозом. Возможности эффективной коррекции при сосудистых реконструкциях