

РОЛЬ ИНФЕКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОГЕННОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

О.Н. Павлов

НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД»

Контакты: Олег Николаевич Павлов o.n.pavlov@mail.ru

Клинические проявления атеросклероза являются наиболее значимой медицинской, социальной и экономической проблемой современности, далекой от своего решения. Исследования по изучению атерогенеза на клеточном уровне, взаимодействия медиаторов и рецепторопосредованных реакций активации иммунокомпетентных клеток позволяют определить патогенетические звенья атеросклеротического процесса. В данной статье рассмотрена роль инфекционных агентов в формировании дисфункции эндотелия, развитии системной воспалительной реакции и липидной трансформации сосудистой стенки, лежащих в основе атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, инфекция

THE ROLE OF INFECTION IN PATHOGENESIS OF ATHEROGENOUS INFLAMMATORY PROCESS

O.N. Pavlov

Road Clinical Hospital at the Yaroslavl station of Russian Railways

Clinical manifestations of atherosclerosis are the most significant medical, social and economic challenge of our time, distant from its decision. Research study of atherogenesis at the cellular level, communication mediators and receptor-activation reactions indirect immunocompetent cells identify pathogenetic parts of the atherosclerotic process. In this article the role of infectious agents in formation of endothelial dysfunction, development of system inflammatory response and lipid transformation of the vascular wall, underlying an atherosclerosis is surveyed.

Key words: atherosclerosis, inflammation, infection

Введение

Атеросклеротический процесс представляет собой ряд последовательных взаимообусловленных изменений сосудистой стенки воспалительного характера, начинающийся с дисфункции и повреждения эндотелия, которое морфологически характеризуется нарушением цитоскелета, ослаблением межклеточных связей, изменением расстояния между клетками, экспозицией субэндотелиальных структур [1, 2]. Биохимической основой атеросклероза является нарушение поглощения клетками липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) вследствие перекисного окисления активированными нейтрофилами. В результате в крови накапливаются ЛПНП, которые также окисляются активированными нейтрофилами, гиперлипотеинемия сопровождается накоплением антител к окисленным ЛПНП (ок-ЛПНП), а циркулирующие иммунные комплексы, в состав которых входят липопротеины, вызывают отложение липидов в стенках сосудов [3–6]. Ок-ЛПНП индуцируют активацию метаболизма фагоцитов, в результате которого в зоне образования атеросклеротической бляшки повышается концентрация протеиназ (катепсина G, эластазы, коллагеназы) с накоплением активных форм кислорода,

разрушающих компоненты соединительной ткани стенки, и, как следствие, усиливается проницаемость эндотелия сосудов [7–9].

Инициация атерогенеза

Атерогенез характеризуется признаками хронической воспалительной реакции — повышением в сыворотке крови уровня С-реактивного белка, сиаловых кислот, фибриногена, плазминогена, цитокинов, общего количества лейкоцитов, — развитие которых связывают с персистенцией инфекции [10]. Важными факторами первичного повреждения эндотелия считаются бактериальная и вирусная инфекции и сопутствующие им клеточные и гуморальные иммунные и/или аутоиммунные реакции [11, 12]. Под действием первичного повреждения эндотелий экспрессирует цитокины (IL-1, TNF- α , IFN- γ), хемокины (моноцитарный хемоаттрактантный фактор, IL-8) и факторы роста (фактор роста тромбоцитарного происхождения, основной фактор роста фибробластов и др.) [13]. К участкам эндотелия с повышенной адгезивностью прикрепляются моноциты и Т-лимфоциты, которые мигрируют в субэндотелиальное пространство. Моноциты дифференцируются в макрофаги, которые

захватывают ок-ЛПНП и трансформируются в пенистые клетки [14]. Ок-ЛПНП инициируют локальную воспалительную реакцию, сопровождающуюся гибелью эндотелиальных клеток и вызывающую дисфункцию эндотелия. Модифицированные ок-ЛПНП приобретают свойства аутоантигенов и стимулируют аутоиммунные реакции, проявляющиеся на клеточном и гуморальном уровнях. Кроме того, ок-ЛПНП модифицируют реакцию сосудистой стенки на ангиотензин II. Это приводит к нарушению вазодилатации и индуцирует протромботическое состояние путем активации тромбоцитов и запуска каскада факторов коагуляции плазмы крови [15, 16].

Инфекционно-опосредованный иммуногенез

Персистирующая инфекция инициирует сложную цепь иммунопатологических процессов с развитием иммунорегуляторного дисбаланса, способствующего индукции генерализованного воспаления, при котором эндо- и экзотоксины опосредованно вызывают усиленную активацию фагоцитов и клеток эндотелия [17]. Результатом данного процесса является повышенный синтез провоспалительных медиаторов, свидетельствующий о системном воспалении [18]. При атеросклерозе реактивность организма на инфекционные агенты вирусно-микробной коалиции более интенсивна, чем при аутоиммунных заболеваниях, и характеризуется признаками иммунного воспаления [19].

Инфекционные агенты и их компоненты могут вызывать активизацию адаптивного иммунного ответа через Toll-подобные рецепторы (TLRs) несколькими путями, включая молекулярную мимикрию, прямую Т-лимфоцитарную активацию и аутоиммунные реакции. Следует учитывать, что возбудители инфекции могут оказывать влияние на сосудистую стенку непосредственно инфицированием ткани, участвуя, таким образом, в патогенезе атеросклероза [20, 21].

Роль инфекции в патогенезе атеротромбоза связывается с повышением синтеза тканевого фактора и уровня фибриногена, активацией тромбоцитов [22]. Выявлено, что у больных атеросклерозом повышение уровня С-реактивного белка ассоциируется с высокими титрами антител к нескольким инфекционным агентам, а стимуляция продукции тканевого фактора С-реактивным белком потенцируется бактериальными полисахаридами [23]. При ответе организма на инфекцию и воспаление возникают сдвиги липидного метаболизма и уровня циркулирующих липопротеинов под влиянием цитокинов. Экспериментальными исследованиями показана способность цитокинов угнетать активность монооксигеназ печени с нарушением ее метаболизирующей функции [24]. Цитокины усиливают синтез печеночного холестерина (ХС) и снижение катаболизма ХС в печени с нарушением состава липопротеинов. Между синтезом цитокинов и уровнем липидов существует обратная связь [25]. IL-2 активирует стрессиндуцированное накопление и высвобождение ХС лейкоцитами [26]. Провоспалительный

IL-6 повышает уровень триглицеридов (ТГ) и ХС. Выявлена тесная корреляция между способностью лейкоцитов синтезировать TNF- α и содержанием ТГ. В свою очередь, ок-ЛПНП усиливают экспрессию тканевого фактора, вызванную бактериальными липополисахаридами, и индуцируют продукцию IL-8, секреция которого увеличивается пропорционально степени окисления ЛПНП и в свою очередь значительно повышает атерогенность ок-ЛПНП путем активации их захвата моноцитами/макрофагами с образованием пенистых клеток [27, 28].

Инфекция и трансформация сосудистой стенки

Результаты научных исследований обосновывают инфекционную природу долипидных изменений сосудов. Она подтверждается возможностью участия моноцитов периферической крови в транспорте вирусов в стенку сосудов [29] с инфицированием эндотелия и гладкомышечных клеток и их трансформацией [30]. Инфекционные агенты выделяют из атеросклеротических бляшек коронарных сосудов, сонных артерий, грудного и брюшного отделов аорты [31]. Персистенция инфекции в эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках и макрофагах индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, нарушает захват ЛПНП и их метаболизм, стимулирует накопление атерогенных липидов и эфиров холестерина макрофагами, преобразуя их в пенистые клетки [32].

Липополисахариды грамотрицательных бактерий могут взаимодействовать с TLRs и активировать клетки эндотелия, гладких мышц и макрофаги интимы артерий, индуцируя их превращение в пенистые клетки, насыщенные эфирами холестерина, и формирование атером [33, 34]. В индукции атерогенеза могут принимать участие и другие бактериальные лиганды, в частности пептидогликан, а также эндогенные лиганды TLRs микроорганизмов, синтезируемые при действии стрессогенных факторов [35]. Следовательно, начальным звеном патогенеза атеросклероза могут быть реакции, запускаемые вследствие взаимодействия TLRs с экзогенными и эндогенными лигандами персистирующих микроорганизмов [36].

Атеросклеротическая трансформация сосудистой стенки ассоциирована с наличием внутриклеточных инфекций [37], развивается при взаимодействии факторов врожденного и приобретенного иммунитета [38] и сопровождается развитием внутрисосудистого латентного воспалительного процесса, маркерами которого являются С-реактивный белок, провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, IL-8, INF- γ , TNF- α) и другие реактанты воспаления [39]. При этом наблюдается конкурентная связь инфекционных факторов и показателей липидного обмена (ЛПНП, липопротеиды очень низкой плотности), а также признаки активации инфекционного процесса при ослаблении приобретенного иммунитета. Атерогенные фракции

липидов оказывают патологическое действие на сосудистую стенку в сочетании с другими факторами, преимущественно у лиц с атеросклерозом сосудов. Воспалительный процесс усиливается по мере прогрессирования атеросклероза и при наличии атеросклеротических бляшек приобретает характер системной латентной воспалительной реакции, на что указывает повышение концентраций провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка [40]. Взаимосвязь между величиной комплекса интима-медиа и показателями инфекционного процесса позволяет считать персистенцию внутриклеточных микроорганизмов (вирусов и бактерий — цитомегаловируса (CMV), вируса простого герпеса 1-го типа (HSV-1), *C. pneumoniae*, *H. pylori*) значимой для развития атеросклеротического процесса. Процесс утолщения стенки сосуда происходит в комплексном взаимодействии с инфекционными, метаболическими (липидный обмен) и иммунными показателями [41]. Таким образом, инфекционный фактор оказывает действие на сосудистую стенку в условиях снижения иммунной резистентности организма и может являться индуктором латентного воспалительного процесса.

Проатерогенные механизмы инфекции

Следует отметить, что не все, а лишь определенные инфекционные агенты (в связи с особенностями их метаболизма, белково-липидным составом их структур и мембран, антигенной мимикрией, повышенным сродством к эндотелию сосудов, а также способностью изменять липидный спектр крови и модулировать иммунный ответ) могут поддерживать в организме хроническое воспаление, на фоне которого атеросклеротический процесс и его клинические проявления реализуются наиболее выражено. Это, по всей вероятности, и ограничивает «круг претендентов» на роль триггера атеросклероза такими инфекционными агентами, как *C. pneumoniae*, CMV, *H. pylori* [42]. Развитие атеросклероза чаще наблюдается при одновременном выявлении у больных нескольких инфекционных агентов [43]. Частота выявления ишемической болезни сердца (ИБС) значительно выше при комбинации 2 микроорганизмов — *H. pylori* и *C. pneumoniae* — по сравнению с изолированной инфекцией [44]. Однако наличие CMV и хламидийной инфекций у больных ИБС не связано с дестаби-

лизацией заболевания (возникновением нестабильной стенокардии), и зависимость выраженности системного воспаления при ИБС от уровня образования антител к хламидийной и CMV-инфекции отсутствует [45]. Более того, атерогенное изменение липидного профиля крови ассоциируется с инфекцией *H. pylori*, но не с *C. pneumoniae* и CMV [46].

В основе проатерогенных эффектов *C. pneumoniae*, CMV, *H. pylori* лежит несколько механизмов, подробно изложенных ранее [47].

Заключение

Таким образом, роль инфекционного фактора в этиологии и патогенезе атеросклероза обусловлена общностью патогенетических механизмов, развивающихся при атеросклеротическом и хроническом инфекционном воспалительном процессах, и может быть схематично представлена следующим образом:

- точками приложения являются эндотелиальные и гладкомышечные клетки, фибробласты, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты, Т- и В-лимфоциты [48];
- адгезия моноцитов и нейтрофилов на поверхности эндотелия активирует одни и те же белки клеточных взаимодействий: интегрины на мембране нейтрофилов и моноцитов, Е-селектин на мембране эндотелия и Р-селектин на поверхности тромбоцитов [49];
- оба патологических процесса проявляются активной инфильтрацией (хемотаксисом) тканей циркулирующими в крови моноцитами и нейтрофилами [50, 51];
- активированные нейтрофилы усиливают образование супероксидрадикалов, активируют перекисное окисление белков и липидов и определяют степень выраженности «окислительного стресса» [52];
- индукция метаболизма функциональных фагоцитов приводит к активации синтеза клетками хемотактантов и секреции интерлейкинов [53];
- активация цитокинового каскада стимулирует синтез гепатоцитами и секрецию в системный кровоток белков острой фазы (С-реактивного белка, сыровоточного амилоида А, гаптоглобина, α -1 ингибитора протеиназ, липопротеина (а) и фибриногена) [54]; в интима артерий отмечается усиленная пролиферация гладкомышечных клеток, увеличивается содержание холестерина, формируются атероматозные изменения в стенке артериальных сосудов [55].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bobryshev Y.V., Cherian S.M., Inder S.J. et al. Neovascular expression of VE-cadherin in human atherosclerotic arteries and its relation to intimal inflammation. *Cardiovasc Res* 1999;43(4):1003–17.
2. Vanderlaan P.A., Readon C.A. Thematic review series: the immune system and atherogenesis. The unusual suspects: an overview of the minor leukocyte populations in atherosclerosis. *J Lipid Res* 2005;46(5):829–38.
3. Steinberg D., Lewis A. Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997;95(4):1062–71.
4. Esterbauer H., Wäg G., Puhl H. Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis.

- Br Med Bull 1993;49(3):566–76.
5. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса. Рос кардиол журн 1999;(5):48–56.
 6. Lo Presti R., Canino B., Montana M. et al. Polymorphonuclear leukocyte integrin profile in vascular atherosclerotic disease. Clin Hemorheol Microcirc 2004;30(1):53–60.
 7. Kougias P., Chai H., Lin P.H. et al. Defensins and cathelicidins: neutrophil peptides with roles in inflammation, hyperlipidemia and atherosclerosis. J Cell Mol Med 2005;9(1):3–10.
 8. Оглоблина О.Г., Белова Л.А., Архакова И.А. Биохимические и клинические аспекты участия гранулоцитов и их протеинов в поражении стенки сосудов. Тер архив 1996;68(5):78–80.
 9. Danesh J., Collins R., Appleby P., Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. JAMA 1998;279(18):1477–82.
 10. Gurevich V.S. Influenza, autoimmunity and atherogenesis. Autoimmun Rev 2005;4(2):101–5.
 11. Libby P., Egan D., Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. Circulation 1997;96(11):4095–103.
 12. Jackson L.A., Campbell L.A., Schmidt R.A. et al. Specificity of detection of *Chlamydia pneumoniae* in cardiovascular atheroma: evaluation of the innocent bystander hypothesis. Am J Pathol 1997;150(5):1785–90.
 13. Benitez M.B., Cuniberti L., Fornari M.C. et al. Endothelial and leukocyte adhesion molecules in primary hypertriglyceridemia. Atherosclerosis 2008;197(2):679–87.
 14. Ball R.Y., Stowers E.C., Burton J.H. et al. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core of atheroma. Atherosclerosis 1995;114(1):45–54.
 15. Erkkilä A.T., Nivänen O., Lehto S. et al. Autoantibodies against oxidized low-density lipoproteins and cardiolipin in patients with coronary heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20(1):204–9.
 16. Weiss D., Sorescu D., Taylor W.R. Angiotensin II and Atherosclerosis. Am J Cardiol 2001;87(8A):25C–32C.
 17. Sagastagoitia J.D., Saez Y., Vacas M. et al. Association between inflammation, lipid and haemostatic factors in patients with stable angina. Thromb Res 2007;120(1):53–9.
 18. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. Circulation 1995;91(11):2844–50.
 19. Matsuura E., Kobayashi K., Lopez L.R. Preventing autoimmune and infection triggered atherosclerosis for an enduring healthful lifestyle. Autoimmunity Rev 2008;7(3):214–22.
 20. Kalayoglu M.V., Libby B., Byrne G.I. *Chlamydia pneumoniae* as an emerging risk factor in cardiovascular disease. JAMA 2002;288(21):2724–31.
 21. Pershinka H., Mayr M., Millonig G. et al. Cross-reactive B-cell epitopes of microbial and human heat shock protein 60/65 in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23(6):1060–5.
 22. Gredmark S., Tilburgs T., Soderberg-Naucler C. Human cytomegalovirus inhibits cytokines-induced macrophage differentiation. J Virol 2004;78(19):10378–89.
 23. Панченко Е.П. Механизмы развития острого коронарного синдрома. Рус мед журн 2000;8(8):359–64.
 24. Tirola T., Sinisalo J., Nieminen M.S. et al. Chlamydial lipopolysaccharide is present in serum during acute coronary syndrome and correlates with CRP levels. Atherosclerosis 2007;194(2):403–7. Epub 2006 Sep 15.
 25. Ахматов А.Т., Сибирик С.В., Симбирцев А.С. Влияние рекомбинантного ИЛ-1b (беталейкина) на цитохром P450-зависимые монооксигеназы печени крыс. Мед иммунол 2003;5(3–4):426.
 26. Mazor R., Shurtz-Swirski R., Farah R. et al. Primed polymorphonuclear leukocytes constitute a possible link between inflammation and oxidative stress in hyperlipidemic patients. Atherosclerosis 2008;197(2):937–43.
 27. Nicholson A.C. Expression of CD36 in macrophages and atherosclerosis: the role of lipid regulation of PPARgamma signaling. Trends Cardiovasc Med 2004;14(1):8–12.
 28. Fulop T.Jr., Larbi A., Fortun A. et al. Elastin peptides induced oxidation of LDL by phagocytic cells. Pathol Biol (Paris) 2005;53(7):416–23.
 29. Guetta E., Guetta V., Shibutani T., Epstein S.E. Monocytes harboring cytomegalovirus: interactions with endothelial cells, smooth muscle cells, and oxidized low-density lipoprotein. Possible mechanisms for activating virus delivered by monocytes to sites of vascular injury. Circ Res 1997;81(1):8–16.
 30. Ibrahim A.I., Obeid M.T., Jouma M.J. et al. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus DNA in atherosclerotic plaques and in unaffected bypass grafts. J Clin Virol 2005;32(1):29–32.
 31. Schwartz S.M., Murry C.E. Proliferation and the monoclonal origins of atherosclerotic lesions. Annu Rev Med 1998;49:437–60.
 32. Grayston J.T. Background and current knowledge of *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis. J Infect Dis 2000;181(Suppl 3):S402–10.
 33. Erridge C., Stewart J., Poxton I.R. Monocytes heterozygous for the Asp299Gly and Thr399Ile mutations in the Toll-like receptor 4 gene show no deficit lipopolysaccharides signaling. J Exp Med 2003;197(12):1787–91.
 34. Takeuchi O., Kawai T., Mühlrad P.F. et al. Discrimination of bacterial lipoproteins by Toll-like receptor 6. Int Immunol 2001;13(7):933–40.
 35. Zhu X., Bagchi A., Zhao H. et al. Toll-like receptor 2 activation by bacterial peptidoglycan-associated lipoprotein activates cardiomyocyte inflammation and contractile dysfunction. Crit Care Med 2007;35(3):886–92.
 36. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Микробный фактор и Toll-подобные рецепторы в патогенезе атеросклероза. Журн микробиол, эпидемиол и иммунобиол 2009;(6):107–12.
 37. Лиходед В.Г., Бондаренко В.М., Гинцбург А.Л. Экзогенные и эндогенные факторы в патогенезе атеросклероза. Репертуарная теория атерогенеза. Рос кардиол журн 2010;(2):92–6.
 38. Воробьев А.А., Абакумова Ю.В. Роль вирусно-герпетической инфекции в развитии атеросклероза: клинические, вирусологические, иммунологические доказательства. Вестн РАМН 2003;(4):3–10.
 39. Гусев Д.Е., Пономарь Е.Г. Роль С-реактивного белка и других маркеров острой фазы воспаления при атеросклерозе. Клин мед 2006;84(5):25–9.
 40. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. СПб.: Наука, 2001.
 41. Шаврин А.П., Ховаева Я.Б., Головской Б.В. Взаимосвязи толщины комплекса интима-медиа сонных артерий с инфекционными, иммунными, метаболическими факторами и маркерами воспаления у практически здоровых лиц. Клиницист 2011;(2):46–51.
 42. Бондаренко В.М., Гинцбург А.Л., Лиходед В.Г. Роль инфекционного фактора в патогенезе атеросклероза. Эпидемиол и инфекц бол 2011;(1):7–11.
 43. Muhlestein J.B., Anderson J.L. Infectious serology and atherosclerosis: how burdensome is the risk? Circulation 2003;107(2):220–2.
 44. Никитин Ю.П., Решетников О.В., Курилович С.А., Малютина С.К. Ишемическая болезнь сердца, хламидийная и хеликобактерная инфекция (популяционное исследование). Кардиология 2000;(8):4–7.
 45. Ieven M.M., Hoymans V.Y. Involvement of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerosis: more evidence for lack of evidence. J Clin Microbiol 2005;43(1):19–24.
 46. Белобородова Н.В., Галина Д.Х., Бусленко Н.С. Современные представления о роли инфекции в генезе атеросклероза. Тер архив 2006;78(10):85–9.
 47. Demer L.L., Tintut I.V., Abedin M. Role of inflammation in atherosclerotic calcification, metaplasia and osteoporosis.

Atherosclerosis XIII. Proceedings of the 13th International Atherosclerosis Symposium 2004;1262:570–3.

48. Osterud B., Bjorklid E. Role monocytes in atherogenesis. *Physiol Rev* 2003;83(4):1069–112.

49. Evans C.E., Mylchreesta S., Charlton-Menys V., Durrington P. The role of hydrostatic pressure in foam cell formation upon exposure of macrophages to LDL and oxidized LDL. *Atherosclerosis* 2008;197(2):596–601.

50. Frostegard J. Autoimmunity, oxidized LDL and cardiovascular disease.

Autoimmun Rev 2002;1(4):233–37.

51. Harrison D., Griendling K.K., Landmesser U. et al. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Card* 2003;91(3):7–11.

52. Heinecke J.W. Oxidative stress: new approaches to diagnosis and prognosis in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2007;91(3):12–6.

53. Głowińska B, Urban M. Selected cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1,

TNF-alfa) in children with atherosclerosis risk factors: obesity, hypertension, diabetes (in Polish). *Wiad Lek* 2003;56(3–4):109–16.

54. Zhou Y.J., Wang J.H., Zhang J.

Hepatocyte growth factor protects human endothelial cells against advanced glycation end products-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;344(2):658–66.

55. Larsson P.T., Hallerstam S., Rosfors S., Wallén N.H. Circulating markers of inflammation are related to carotid artery atherosclerosis. *Int Angiol* 2005;24(1):43–51.