

## РОЛЬ ІНФЕКЦІЇ В РОЗВИТКУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ /ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ/

**С. М. Генік**

*Івано-Франківський національний медичний університет;  
кафедра загальної хірургії; 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;  
тел. +380 (342) 52-82-40; e-mail: [sgenyk@rambler.ru](mailto:sgenyk@rambler.ru)*

*В останніх експериментальних і клінічних дослідженнях показана важлива роль інфекції в розвитку атеросклерозу. Підкреслюється роль Тол-подібних рецепторів, що сприяють участі мікробів, визначаючи їх присутність у судинній стінці з наступним викидом протизапальних цитокінів, стимулюючи формування атеросклеротичної бляшки. Підкреслюється важлива роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в процесах атерогенезу.*

***Ключові слова:** інфекція, атеросклероз, Тол-подібні рецептори, ренін-ангіотензин-альдостеронова система.*

Тривалий час атеросклероз розцінювався як пасивне нагромадження ліпідів у стінці судини. В даний час атеросклероз все частіше розглядається як хронічна запальна недуга [2, 20]. Модель атеросклерозу інтерпретується як багатофакторний процес, що настає услід за метаболічними запальними порушеннями, перш за все діабетом і гіперліпідемією в поєднанні з іншими факторами ризику, такими як артеріальна гіпертонія і паління. Все це призводить до активації ендотеліальних клітин, їх дисфункції і стимуляції проникнення мононуклеарів в неоінтиму [17, 23].

Гіпотеза про те, що інфекції відіграють певну роль у розвитку атеросклерозу, була запропонована в 1905 році Рудольфом Вірховим. Вже в той період в експерименті було відмічено, що ін'єкції суспензією мікроелементів в аорту кролика приводило до формування ліпідних відкладень в судинній стінці.

До останнього часу цій гіпотезі не надавалось достатньої уваги. Однак роботи останніх десятиліть минулого століття засвідчили про участь бактеріальної флори у виникненні серцево-судинних захворювань [5, 13, 16]. З того часу опублікована значна кількість праць, що підтверджують асоціацію між різноманітними хвороботворними організмами і атеросклерозом.

Макрофаги, що утворюються з моноцитів, змінюють рецептори розпізнавання антигенів, які опосередковують розпізнавання модифікованих ліпопротеїдів низької щільності, а також рецептори, що передають сигнали активації і викиданню цитокінів, протеаз і вазоактивних молекул. Інтенсивна активація запалення сприяє локальному протеолі-

зу, розриву раніш стабільної атеросклеротичної бляшки і формуванню тромба, призводячи до ішемії і інфаркту [1, 4, 22].

Є багато механізмів, за допомогою яких запалення може підсилювати процес формування тромба. Потенційно найважливішими джерелами судинного запалення при атеросклерозі є інфекційні захворювання [1, 18, 19]. Основними збудниками їх є *Helicobacter Porphyratomonas gingivalis* при періодонтальній інфекції, вірус гепатиту А, вірус грипу і віруси герпесу, зокрема цитомегаловірус [13, 17].

Найбільш підтверджена роль в розвитку атеросклерозу *Chlamidia pneumoniae*, що є найпоширенішим збудником. У 20-річному віці ним інфіковано до 50% популяції [2, 7, 11]. Пневмохламідіоз має яскраво безсимптомний перебіг, або пацієнти можуть страждати хронічними інфекціями верхніх дихальних шляхів, а також хронічними отитами і хронічними фарингітами [4, 6, 13].

Дослідження показали, що пневмохламідіоз може інфікувати всі клітинні компоненти судинної стінки і призводити до різноманітних проатерогенних змін, включаючи формування пінистих клітин, експресію ендотелієм молекул адгезії і хемокінів, активацію трансендотеліальної міграції лейкоцитів, швидку проліферацію гладком'язевих клітин, вироблення ендотелієм тканинного фактору і інгібітора активатора плазміногену та продукцію макрофагами матричної металопротеїнази. Всі ці спостереження дозволили вважати, що інфікування пневмохламідіозом сприяє ініціюванню і прогресуванню атеросклерозу та росту атеросклеротичної бляшки. В результаті інфекція *Chlamidia pneumoniae* призводить до формування нестабільної атеросклеротичної бляшки, розрив якої супроводжується виникненням гострих кардіо або церебрально-васкулярних подій [8, 14, 21].

Цитомегаловіруси є членами сімейства вірусів герпесу. Вони широко розповсюджені в природі і є причиною гострих, хронічних і латентних інфекцій у людей і тварин. Із усіх вірусів герпесу цитомегаловіруси найчастіше пов'язують з розвитком атеросклерозу. Епідеміологічні дослідження показали підвищення судинного ризику при виявленні антитіл проти *Helicobacter pylori* і вірусу простого герпесу [14].

Взаємодія між інфекційним агентом і імунною системою здійснюють Тол-подібні рецептори, які розпізнають структури мікроорганізмів і активують клітинну імунну відповідь, відіграючи ведучу роль у вродженому імунітеті [9, 15]. Тол-подібні рецептори активно втягнені в розвиток атеротромбозу. Вони можуть бути одним з механізмів ініціації і розвитку аутоімунних недуг, а також атеросклерозу, бронхіальної астми, цукрового діабету, розсіяного склерозу і ревматоїдного артрити [9]. Про те, що Тол-подібні рецептори активно втягнені в розвиток атеросклерозу, підтверджують різні дослідження [7, 11, 15, 23]. Вони сприяють участю мікробів у розвитку атеросклерозу в двохступневому процесі. На першому етапі визначають присутність мікроорганізмів в судинній стінці з наступним викидом прозапальних цитокінів і стимулюють формування атеросклеротичної бляшки. Роль експресії Тол-

подібних рецепторів постійно підвищується, навіть коли хвороботворний мікроорганізм відсутній і приводить тканини в такий стан, коли вони стають більш чутливими до інших лігандів екзогенного або ендогенного походження. Це сприяє прогресуванню хвороби навіть при відсутності конкретного хвороботворного мікроорганізму. Дані механізми можуть пояснити факт підвищеного ризику інфаркту міокарда або інсульту після системної інфекції дихальних чи сечовидільних шляхів, або високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань після операцій.

Мікроби можуть також викликати активацію тромбоцитів, наступну їхню агрегацію, що супроводжується секрецією прозапальних факторів, включаючи цитокіни і хемокіни, а також антибактеріальні пептиди [22]. Продукція тромбоцитами антибактеріальних пептидів приводить до знищення мікробів, а здатність зв'язуватися тромбоцитами полегшує прикріплення мікробів до ендотелію і захист від імунної відповіді, стимулює адгезію і агрегацію тромбоцитів, ініціює процеси запалення і тромбоутворення.

Сучасна інтерпретація проблеми атеросклерозу ґрунтується на тому, що тромботичні ускладнення не обов'язково є наслідками критичного стенозу [16].

Багаточисленні клінічні дослідження продемонстрували підвищення рівня маркерів запалення за багато років перед першим інфарктом міокарда або ішемічним інсультом. Біомаркери запалення і ризику розвитку серцево-судинних захворювань включають молекули адгезії, цитокіни – фактор некрозу пухлини – альфа і протеази, а також маркери гострої фази, такі як С-реактивний білок і фібриноген. Ці показники є важливими прогностичними ознаками розвитку повторних інфаркту міокарда, інсульту і інших серцево-судинних захворювань. В повсякденній практиці із запальних біомаркерів найчастіше використовується високочутливий С-реактивний білок [5].

При низькому рівні С-реактивного білка (від 0,5 до 1,0 мг/л) вірогідність розвитку атеросклеротичної бляшки виключно низька, не зважаючи на присутність інших факторів ризику і наявність атеросклеротичного ураження судини.

В різних дослідженнях було показано, що С-реактивний білок потенціює ефект ангіотензину II. А ангіотензин II підсилює перекисне окислення ліпідів, процеси окислення ліпопротеїдів низької щільності в макрофагах, а також підсилює експресію рецепторів до окислення ліпопротеїдів низької щільності на мембранах ендотеліальних клітин і продукцію металопротеїназ [2, 10]. Згідно даних експериментальних і клінічних досліджень, ангіотензин II розглядається як медіатор запалення, що безпосередньо активує ріст атеросклеротичної бляшки [3, 10]. Крім того, ангіотензин II від'ємно впливає на функцію ендотелію, стимулюючи секрецію цитокінів і хемокінів. Блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи відіграє ключову роль у сповільненні прогресування атеросклерозу і, відповідно, у зниженні частоти виникнення його тяжких ускладнень.

Терапія статинами показала, що вони зменшують рівень С-реактивного білка в значному ступені незалежно від зниження рівня ліпопротеїдів низької щільності. Терапія статинами, зокрема аторвостатином і провєстатином, призводила до кращого клінічного успіху у пацієнтів із серцево-судинною недостатністю і підвищеним рівнем С-реактивного білка [5, 18].

Багаточисленні дослідження показали, що протизапальний препарат рапаміцин зменшує внутріклітинне нагромадження ліпідів в гладком'язевих клітинах і макрофагах, захищає атеросклеротичну бляшку від розриву, вибірково видаляючи макрофаги, не впливаючи при цьому на судинні гладком'язеві клітини [12].

Експериментальні дослідження показали високу ефективність застосуванню інгібітора С-реактивного білка при інфаркті, інсульті в тварин. Враховуючи важливу роль Тол-подібних рецепторів в розвитку атеросклерозу, значна увага надається оцінці ефективності їх антагоністів [18]. Проводяться також дослідження направлені на пригнічення запалення з використанням блокаторів інтерлейкіна-6 або блокатора фактора некрозу пухлин, що засвідчили позитивний ефект в профілактиці серцево-судинних захворювань [1, 6].

Таким чином, не зважаючи на велику кількість багатообіцяючих досліджень, інфекційна гіпотеза розвитку атеросклерозу кінцево не сформована. Мабуть, лише подальші багатоцентрові дослідження дозволять встановити причинно-наслідкові зв'язки між інфекцією і атеросклеротичним процесом з метою розроблення адекватної терапії відносно контролю активності і прогресуванню атеротромбозу.

### *Література*

1. Аршинов А.В. Роль инфекции в развитии атеросклероза / А.В.Аршинов, И.Г.Маслова // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2011. – № 1. – С. 35-42.
2. Паригулова А.С. Воспаление при атеросклерозе: роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ее блокады / А.С.Паригулова, В.Г.Наумов // *Кардиология*. – 2010. – № 10. – С. 50-56.
3. Bader M. Update an tissue renin-angiotensin systems / M.Bader, D.Granten / *J. Mol. Med.* 2008. – Vol. 86. – P. 615-621.
4. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections / F.Blasi // *Eur. Respir. J.* 2004. – Vol. 52. – P. 289-297.
5. Castelli W.P. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease / W.P.Castelli // *Atherosclerosis*. – 1996. – Vol. 124. – № 1. – P. 1-9.
6. Chen W.Q. Oral rapamycin attenuates inflammation and enhances stability of atherosclerotic plaques in rabbits independent of serum lipid levels / W.Q.Chen, L.Zhong // *Br. J. Pharmacol.* 2009. – Vol. 156, № 6. – P. 941-951.
7. Cox D. Bacteria – platelet interactions / D.Cox // *J. Tromb. Haemost.* 2009. – № 7. – P. 1865-1866.

8. Davidson M. Safety of aggressive lipid management / M.Davidson, J.G.Robinson // JACC. 2007. – Vol. 49. – P. 1753-1762.
9. Drexler S.K. The role of Toll-like receptors in chronic inflammation / S.K.Drexler, B.M.Foxwell // Int. J. Biochem. Cell. Bioll. – 2010. – Vol. 42, № 4. – P. 506-518.
10. Ferrario C.M. Role of the renin-angiotensin system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease / C.M.Ferrario, W.B.Strawn / Am. J. Cardiol. 2006. – Vol. 98. – P. 121-128.
11. Fitzgerald J.R. The interaction of bacterial pathogens with platelets / J.R.Fitzgerald, T.J.Foster, D.Cox // Nat. Rev. Microbiol. – 2006. – № 4. – P. 445-457.
12. Jia L. Everolimus, a promising medical therapy for coronary heart disease? / L.Jia, R.T.Hui / Med. Hypotheses. – 2009. – Vol.73, №2. – P. 153-155.
13. Leinonen M. Evidence for infectious agents in cardiovascular disease and atherosclerosis / M.Leinonen, P.Saikka // Lancet Infect. Dis. – 2002. – №2. – P. 11-17.
14. Libby P. Inflammation and Atherosclerosis / P.Libby, R.M.Ridker, A.Masserì / Circulation. 2002. – № 105. – P. 1135-1143.
15. Montero Vega M.T. The significance of toll-like receptors in human diseases / M.T.Montero Vega, A. de Andr's Marti // Alergol. Immunopathol. (Madr.). – 2009. – Vol. 37. – № 5. – P. 252-263.
16. Morre S.A. Microorganisms in the actiology of atherosclerosis / S.A.Morre, W.Stoker, W.K.Lagrand // J. Clin Pathol. – 2000. – № 53. – P. 647-654.
17. Moutsopoulos N.M. Low-grade inflammation in chronic infections diseases: Paradigm of periodontal infections / N.M.Moutsopoulos, P.N.Madianos // Ann. NY Acad. Sci. –2006. – Vol.1088. – P. 251-264.
18. Ridker P.M. Inflammation, C-reactive protein, and atherotrombosis // P.M.Ridker, J.D.Silwertown / J.Periodontol. – 2008. – Vol.79. – №1. – P. 1544-1551.
19. Shannon O. Platelets interact with bacterial pathogens / O.Shannon // Tromb. Haemost. – 2009. – Voll. 102. – P. 613-614.
20. Stassen E.R. Infection and atherosclerosis. An alternative view on an outdated hypothesis / E.R.Stassen, T.Vainas, C.A.Bruggeman // Pharmacol. Rep. 2008. – Vol.60, №1. – P. 85-92.
21. White J.G. Why human platelets fail to kill bacteria / J.G.White // Platelets. – 2006. – № 17. – P. 191-200.
22. Weyrich A.S. The evolving role of platelets in inflammation / A.S.Weyrich, S.Lindemann, G.A.Zimmerman // J. Thromb. Haemost. – 2003. – №1. – P. 1897-1905.
23. Wober C. Frontiers of vascular biology: Mechanisms of inflammation and immunoregulation during arterial remodeling // C.Wober // Haemost. – 2009. – № 102. – P. 188-190.

*Стаття надійшла до редакційної колегії 18.11.2011 р.  
Рекомендовано до друку докт.мед.наук, професором Диким Б.М.*

---

**THE ROLE OF INFECTION IN ATHEROSCLEROSIS****S. M. Henyk**

*Ivano-Frankivs'k national medical university;  
department of general surgery; 76000, Ivano-Frankivs'k, st. Galich, 2;  
ph. +380 (342) 52-82-40; e-mail: sgenyk@rambler.ru*

*The important role of infection in development of atherosclerosis in the recent experimental and clinical studies was showed. It was emphasized the role of Toll-like receptors, which promote the participation of microbes, determining their presence in the vascular wall with subsequent release of pro-inflammatory cytokines, stimulating the formation of atherosclerotic plaques. On important role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the processes of atherogenesis was indicated.*

**Key words:** *infection, atherosclerosis, Toll-like receptors, the renin-angiotensin-aldosterone system.*