

Значение антител иммуноглобулинов М к ряду инфекционных возбудителей как маркеров инфицирования пациентов в остром периоде инфаркта мозга при атеросклерозе экстракраниальных артерий

С.А. Лихачев¹, Т.В. Амросьева², Э.К. Сидорович¹, З.Ф. Богуш², Ю.С. Шабалина³, И.А. Петрович³

¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», Республика Беларусь

²Государственное учреждение РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Республика Беларусь

³Государственное учреждение «Больница скорой медицинской помощи», Республика Беларусь

Резюме. В статье представлены результаты анализа уровней выявления антител иммуноглобулинов М (IgM) в сыворотке крови 253 пациентов с острым инфарктом мозга (ИМ) и 67 здоровых лиц контрольной группы. Установлено, что при ИМ отмечается значимо более высокий общий уровень выявления антител к вирусным и бактериальным патогенам, чем в контрольной группе здоровых лиц ($p < 0,05$), причем значимо чаще выявлялись антитела IgM к цитомегаловирусу (ЦМВ) - 19,3%, вирусу простого герпеса (ВПГ) - 17,4%, *H. pylori* - 17,4%, а также сочетание антител к двум и более патогенам. Выявлена связь обнаружения антител IgM к вирусным и бактериальным возбудителям с инфекциями/воспалительными заболеваниями, предшествовавшими развитию ИМ в течение 1-2 месяцев ($p < 0,05$). Инфекционные осложнения ИМ сопровождались увеличением частоты выявления антител IgM к ВПГ, что может рассматриваться как косвенное подтверждение активации латентной ВПГ-инфекции при инсульте. У пациентов с наличием антител IgM к двум и более вирусным/ бактериальным возбудителям отмечены более выраженные проявления системного воспаления (повышение уровней hsCRP и ИЛ-6), дислипидемии, дестабилизации атеросклеротических бляшек, а также тяжелое течение инсульта с более выраженным неврологическим дефицитом.

Ключевые слова: антитела иммуноглобулинов М (IgM), вирусные и бактериальные патогены, инфаркт мозга (ИМ), атеросклероз экстра- и интракраниальных артерий (АС ЭИКА), цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ).

Несмотря на внедрение новых технологий диагностики, лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), инсульт остается ведущей причиной смертности и инвалидизации населения. Более 80% инсультов составляет инфаркт мозга (ИМ), одной из основных причин которого является атеросклероз экстра- и интракраниальных артерий (АС ЭИКА). В то же время стратегия выявления и коррекции таких известных факторов риска, как артериальная гипертензия, курение, дислипидемия не в полной мере оправдывает себя. В 40% случаев причина инсульта остается не до конца определенной. Это обуславливает целесообразность проведения научных исследований по изучению дополнительных модифицируемых

факторов риска развития АС и его кардио- и цереброваскулярных осложнений. В последние десятилетия в качестве таких дополнительных факторов риска рассматриваются инфекции, которые человек переносит в разные годы своей жизни [16].

Большое значение в развитии «инфекционного» направления в исследовании проблемы инсульта сыграло накопление данных об АС как хроническом воспалительном процессе, инициатором которого является повреждение эндотелия сосудов, вызванное различными факторами: от артериальной гипертензии и курения до гипергомоцистемии и инфекционных патогенов [25].

Среди бактериальных патогенов наиболее широко обсуждалась роль *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*), облигатного внутриклеточного микроорганизма, который был идентифицирован в атеросклеротических бляшках (АСБ) коронарных, каротидных и интракра-

© С.А. Лихачев, Т.В. Амросьева, Э.К. Сидорович, З.Ф. Богуш, Ю.С. Шабалина, И.А. Петрович

ниальных артериях [19, 27]. В эпидемиологических исследованиях повышение титров IgA к *C. pneumoniae* было ассоциировано с риском ишемического инсульта (ОШ 4,51; 95% ДИ 1,44-14,06) [10].

В АСБ были обнаружены и другие бактериальные патогены. Среди них наиболее часто упоминается *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). В ряде сероэпидемиологических исследованиях была продемонстрирована связь серопозитивности к данному патогену с риском развития инсульта, в первую очередь атеротромботического, вследствие поражения крупных артерий, и лакунарного инсульта при микроангиопатии [18, 21, 24]. Установлено, что риск развития инсульта особенно повышается при серопозитивности к штамму *H. pylori*, носящему cytotoxin-ассоциированный ген-A (CagA) и являющемуся особенно вирулентным [8, 9].

Несмотря на немногочисленность и противоречивость данных о роли *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) в развитии АС, коронарных синдромов и цереброваскулярных заболеваний накапливаются единичные наблюдения, свидетельствующие о возможной связи инсульта с этим возбудителем [2].

Среди вирусных патогенов наибольшее количество доказательств связи с АС коронарных, каротидных артерий, а также инсультом имеется в отношении герпесвирусов: цитомегаловируса (ЦМВ), вируса простого герпеса (ВПГ) и *Varicella zoster virus* (*V. varicella zoster*). Одним из доказательств роли вирусной инфекции в развитии АС является воспроизведение атеросклеротических изменений в сосудах экспериментальных животных (цыплят, кроликов), инфицированных герпесвирусами [1, 15]. Компоненты последних (белки, антигены, нуклеиновые кислоты, а также вирионы) выделены из атеросклеротически измененных сосудов, культур клеток из биопсийных образцов АСБ, гладкомышечных клеток коронарных и каротидных артерий, полученных при оперативных вмешательствах [5]. Предполагается участие этих вирусов на всех этапах патогенеза атеротромбоза: от повреждающего воздействия на эндотелий сосудов, повышения уровня холестерина и развития дислиппротеинемии до влияния на факторы свертывания и пролиферацию гладкомышечных клеток, инициирования генерализованного воспалительного ответа с дестабилизацией атеросклеротических бляшек и индуцированием сосудистых осложнений [1].

ВПГ был выявлен в атеросклеротически измененной ткани аорты человека [6]. Известны случаи развития инфаркта мозга после инфекции, вызванной вирусом VZV [20]. Серопозитивность к ЦМВ (IgG и IgA) была связана с утолщением комплекса интима-медиа (КИМ) и стенозом каротидных артерий, а также риском отдаленных сосудистых событий [13].

В результате анализа результатов совокупности исследований было сделано заключение, что вряд ли какой-то один инфекционный патоген может иметь отношение к развитию АС. Теория инфекци-

онной нагрузки («infectious burden») предполагает, что многие инфекции, которые человек переносит в течение своей жизни, вносят свой вклад в развитие и активацию атеросклеротических бляшек. Проспективное исследование с изучением содержания антител (IgG и, в ряде случаев, – IgA) к 8 патогенам (*C. pneumoniae*, *H. pylori*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, ЦМВ, вирус Эпштейна-Барр, ВПГ 1 и 2 типов) позволило установить связь серопозитивности с прогрессированием АСБ, причем выявление антител к 4-5-ти и к 6-8-и патогенам повышало риск прогрессирования каротидного АС и инсульта по сравнению с теми, у кого определялись антитела не более чем к 1-3-ем патогенам, в 1,8 и 3,8 раз соответственно [13].

В более позднем исследовании (The Northern Manhattan Study, 2010) была также установлена связь между рассчитываемым индексом инфекционной нагрузки (с учетом выявления комбинаций антител IgA к *C. pneumoniae*, и IgG к *H. pylori*, ЦМВ, ВПГ-1 и ВПГ-2) и риском развития инсульта (ОШ 1,39, 95% ДИ 1,02-1,90) [11].

Несмотря на противоречивость данных о роли инфекций в развитии АС и инсульта, обнаружение в сыворотке крови IgG и IgA к вирусным и бактериальным патогенам, в том числе их комбинаций, свидетельствует о ранее перенесенных инфекциях и имеет значение для эпидемиологической характеристики ИМ в качестве выявления дополнительного фактора риска АС и ЦВЗ. Действительно, каждая из перенесенных человеком инфекций является потенциальным «ударом» по эндотелию сосудов, так как приводит к повышению уровня провоспалительных медиаторов, молекул клеточной адгезии, Р селектина, стимулирует коагуляционный каскад, агрегацию тромбоцитов-лейкоцитов, способствует нарушению липидного обмена [12].

В то же время выявление IgM как маркеров острой или активации латентной инфекции при ИМ не проводилось, хотя могло бы иметь значение не только для уточнения вклада инфекций в патогенетические механизмы развития ИМ у конкретного пациента, но и для разработки в перспективе схем лечения и вторичной профилактики ИМ с учетом наличия данных о клинической/субклинической активации латентных инфекций, потенциально ассоциированных с атерогенезом и ЦВЗ [22].

Цель работы - установление уровней выявления антител IgM к вирусным (ЦМВ, ВПГ, *V. varicella zoster*) и бактериальным (*C. pneumoniae*, *H. pylori*, *M. pneumoniae*) возбудителям у пациентов с ИМ с учетом особенностей его течения, наличия инфекций/воспалительных заболеваний, выраженности АС ЭКА.

Материалы и методы

Объектом исследования послужили 253 пациента (138 мужчин, 115 женщин, в возрасте - 65,0; 55,0-74,0 лет) в остром периоде ИМ при АС ЭКА, наблю-

давшиеся нами в неврологическом отделении УЗ «Больница скорой медицинской помощи» г. Минска за период с 2007 по 2012 гг. Группу контроля для анализа показателей лабораторных исследований составили 67 человек соответствующего пола и возраста без нарушения мозгового кровообращения, инфекционных, воспалительных и онкологических заболеваний, привлеченных в исследование в ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии».

Выраженность неврологического дефицита при остром ИМ оценивалась с применением клинической шкалы инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS). С учетом выраженности клинических проявлений и количества баллов по оценочным шкалам выделяли пациентов с легким, среднетяжелым, тяжелым и крайне тяжелым ИМ. Для подтверждения диагноза проводили нейровизуализацию с использованием магнитно-резонансной и/или компьютерной томографии. Дуплексное сканирование экстрацеребральных артерий и транскраниальное дуплексное сканирование выполнялось на аппаратах EnVisorCHDo2 (Philips), Acuson Cypress, Siemens. волновом доплеровском режиме с применением линейного датчика с частотой сканирования 7,5-10 МГц и секторным (векторным) датчиком с частотой сканирования 1,5-2,5 МГц (2 МГц). Толщина комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии измерялась по стандартной методике в В-режиме по задней стенке (относительно датчика) проксимальнее бифуркации на 1 см. Нестабильными считали гетерогенные АСБ с зонами разной эхогенности, а также гипоехогенные бляшки с плотными включениями и образованиями типа «ниша».

Инфекции/воспалительные заболевания (ИВЗ) накануне ИМ (до 1-2 месяцев перед развитием инсульта) в виде респираторных заболеваний, гастрита/энтерита, обострения язвенной болезни, цистита/пиелонефрита наблюдались у 55 (21,7%) пациентов. Инфекционные осложнения (обострение хронического бронхита, пневмонии, цистит, пиелонефрит) имели место у 72 (28,4%) пациентов. Инфекции в анамнезе и хронические ИВЗ (хронический бронхит/ХОБЛ, язвенная болезнь 12-перстной кишки и др.) отмечались у 153 (60,5%) пациентов с ИМ.

Определение концентрации С-реактивного белка (hsCRP) в сыворотке крови выполнялось методом иммунотурбидиметрии на автоматическом анализаторе «Konelab 30i» фирмы «Thermo Fisher Scientific Co.», США с применением реактивов «DiaLab», Австрия. Иммуноферментный анализ (ИФА) содержания интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-8) проводился с использованием наборов для твердофазного иммуноанализа (Immunotech, Beckman Coulter, France) по принципу «сэндвича». Содержание общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой (ХС ЛПВП) и низкой плотности (ХС ЛПНП) определялось прямым

ферментативным методом на автоматическом анализаторе «Konelab 30i» с применением реактивов «CORMAY», Польша и «SPINREACT», Испания. Изучение содержания аполипопротеина А1 (апоА1) и апоВ выполнялось методом турбидиметрии на автоматическом анализаторе «Konelab с применением реактивов «SPINREACT», Испания.

Иммуноглобулины класса М (IgM) к вирусным (ЦМВ, ВПГ, *V. varicella zoster*) и бактериальным (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. Pylori*) возбудителям определяли в сыворотке крови пациентов иммуноферментным методом с помощью коммерческих тест-систем производства Литех (Москва), Вектор-Бест (Россия), ФАРМЛЭНД (Минск), БиоХимМак (Москва), ИмДи-спектр (Россия), Биотехлит (Россия), SAVYON DIAGNOSTICS (Israel), Biomerica (USA), DRG International (USA).

Полученные данные обрабатывались с помощью компьютерной программной системы STATISTICA for Windows (StatSoft, USA, версия 8.0). Оценивались медиана и процентильный интервал (25 и 75 процентиля). Для сравнения показателей в группах пациентов применяли непараметрический тест Манна-Уитни. Сравнение частот бинарного признака в двух независимых группах проводили по критерию χ^2 и точному одностороннему критерию Фишера.

Результаты и их обсуждение

Как видно из табл. 1, общий уровень выявления антител IgM к ВПГ, ЦМВ, VZV, *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. Pylori* в сыворотке крови пациентов с ИМ (111 – 43,9%) был значимо выше, чем в контрольной группе (17,9%), $p=0,0001$. У пациентов с ИМ наиболее часто выявлялись антитела IgM к ЦМВ (19,3%), ВПГ (17,4%), *H. pylori* (17,4%), что значимо превышало уровни выявления соответствующих антител в контрольной группе ($p=0,001$). Антитела к двум и более патогенам (соответственно концепции инфекционной нагрузки) были обнаружены у 43 (16,9%) пациентов с ИМ, что также значимо превышало данный показатель в контрольной группе (3,0%), $p=0,001$.

При анализе частоты выявления антител IgM к изучаемым вирусным и бактериальным возбудителям у пациентов в зависимости от клинически диагностированных ИВЗ было установлено, что в крови пациентов с наличием ИВЗ накануне ИМ значимо чаще были обнаружены IgM к ВПГ (30,9% в сравнении с 13,6%, $p=0,0028$), IgM к *H. pylori* (27,2% в сравнении с 14,6%, $p=0,029$), а также к двум и более патогенам (49,0% против 42,4%, $p=0,02$), чем в группе пациентов, у которых не было указаний на перенесенную до ИМ инфекцию. Это может свидетельствовать о том, что повышение уровня антител IgM при ИМ в определенной степени может быть обусловлено перенесенной накануне инсульта инфекцией. Как известно, специфические IgM – первые антитела, формирующиеся после инфицирования,

появляются в крови в течение 4 дней – 2 недель от начала инфекции, достигают максимального значения на 15-20 сутки, могут сохраняться в сыворотке крови до 1-2 месяцев.

Обнаружение антител IgM к ЦМВ, VZV, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. pylori* в начале инсульта не было связано с развитием в последующие дни инфекционных осложнений: уровни выявления этих антител значимо не отличались в группах пациентов с наличием и отсутствием инфекционных осложнений. Только антитела IgM к ВПГ обнаруживались значимо чаще у пациентов, у которых через несколько дней развивались инфекции (25,0% против 14,3%, $p=0,04$), что может быть связано с острой/активацией латентной ВПГ инфекции в остром периоде ИМ, в 11 из 18 (61,1%) случаев – это были инфекции дыхательных путей.

Наличие у пациентов с ИМ хронических инфекций не влияло на уровни выявления антител IgM (табл. 1): уровни обнаружения антител IgM к вирусным и бактериальным патогенам у пациентов с наличием и отсутствием хронических инфекций существенно не отличались. Эти данные согласуются с классическими представлениями о том, что факт перенесенной или хронической латентной инфекции, обычно устанавливается по наличию и динамике титров антител класса IgG, а не IgM.

Выявление антител IgM у пациентов с ИМ при АС ЭКА было связано с более выраженными проявлениями системного воспаления. Как видно из табл. 2, в группе пациентов с наличием антител к инфекционным возбудителям в сыворотке крови были значимо более высокими уровни hsCRP и

ИЛ-6 ($p<0,05$). Это может быть проявлением перенесенной накануне ИМ инфекции, а также реактивации инфекции, например, герпесвирусной, во время инсульта.

Кроме того, более выраженные проявления системного воспаления у пациентов с наличием антител М могут быть проявлением усиления локального воспалительного процесса на уровне сосудистой стенки, т.е. проатерогенного действия возбудителей. Обнаружена связь между выявлением антител IgM к двум и более возбудителям и проатерогенной дислипидемией со значимым повышением индекса атерогенности, снижением содержания ХС ЛПВП, повышением уровня аполипопротеина В как основного компонента ХС ЛПНП ($p<0,05$). У пациентов с выявлением антител в сыворотке крови были более значимыми визуализационные проявления АС ЭКА (более выраженное утолщение комплекса интима-медиа – КИМ, более высокая частота нестабильных атеросклеротических бляшек при УЗИ ЭКА), особенно у пациентов с выявлением антител к двум и более патогенам, $p<0,05$.

Более того, отмечена связь тяжести ИМ с выявлением специфических IgM: пациенты с наличием в сыворотке крови антител к двум и более возбудителям отличались более тяжелым неврологическим дефицитом с учетом баллов по шкале NIHSS ($p<0,05$), в этой группе было значимо больше лиц с тяжелым и крайне тяжелым ИМ ($p<0,05$).

Таким образом, у пациентов с ИМ отмечен значимо более высокий общий уровень выявления антител к вирусным и бактериальным патогенам, чем в контрольной группе здоровых лиц ($p<0,05$),

Таблица 1 Уровни выявления иммуноглобулинов М к ряду вирусных и бактериальных возбудителей в сыворотке крови пациентов с инфарктом мозга с учетом наличия инфекций/воспалительных заболеваний

Группы пациентов	Кол-во пациентов с выявлением IgM / уровни выявления IgM							
	ЦМВ	ВПГ	<i>V. varicella zoster</i>	<i>Chl. pneum.</i>	<i>M. pneum.</i>	<i>H. pylori</i>	ОУВ IgM	Выявление IgM к 2-м и более П
Общая группа ИМ, острый период (n= 253)	49 (19,3%)*	44 (17,4%)*	17 (6,7%)	13 (5,1%)	9 (3,5%)	44 (17,4%)*	111 (43,9%)*	43 (16,9%)*
Из них - с инфекциями до инсульта (n= 55)	10 (18,2%)	17 (30,9%)**	3 (5,4%)	5 (9,1%)	3 (5,4%)	15 (27,2%)**	27 (49,0%)	15 (27,3%)**
Без инфекций до инсульта (n= 198)	40 (20,2%)	27 (13,6%)	14 (7,1%)	9 (4,5%)	5 (2,5%)	27 (13,6%)	79 (39,9%)	29 (14,6%)
С инфекционными осложнениями инсульта (n=72)	10 (13,8%)	18 (25,0%***)	3 (4,2%)	5 (6,9%)	3 (4,2%)	12 (16,7%)	33 (45,8%)	11 (15,3%)
Без инфекционных осложнений (n=181)	39 (21,5%)	26 (14,3%)	14 (7,7%)	8 (4,4%)	6 (3,3%)	32 (17,7%)	78 (43,0%)	32 (17,7%)
С хроническими инфекциями (n= 153)	28 (18,3%)	29 (18,9%)	9 (5,9%)	9 (5,9%)	6 (3,9%)	29 (18,9%)	62 (40,5%)	28 (18,3%)
Без хронических инфекций (n= 100)	21 (21,0%)	15 (15,0%)	8 (8,0%)	4 (4,0%)	3 (3,0%)	15 (15,0%)	49 (49,0%)	15 (15,0%)
Контрольная группа (n= 67)	3 (4,5%)	2 (3,0%)	2 (3,0%)	2 (3,0%)	3 (4,47%)	2 (3,0%)	12 (17,9%)	2 (3,0%)

Примечания. * Достоверность различий уровней выявления IgM в группе пациентов с ИМ и контрольной группе ($p=0,001$); ** достоверность различий уровней выявления IgM в группах пациентов с ИМ и наличием / отсутствием инфекций или воспалительных заболеваний, предшествующих инсульту в течение менее 1-2 месяцев ($p<0,05$); *** достоверность различий уровней выявления IgM в группах пациентов с ИМ и наличием / отсутствием инфекционных осложнений ИМ, $p<0,05$; ОУВ - общий уровень выявления; П - патогены

Таблиця 2 Различие некоторых клиничко-лабораторных показателей в группах пациентов с инфарктом мозга в зависимости от выявления антител IgM к вирусным и бактериальным возбудителям

Показатель	Группы пациентов с ИМ		P
	С выявлением антител IgM (n=111)	Без выявления антител IgM (n=142)	
Комплекс интима-медиа (КИМ, мм)	1,3 (1,2-1,4)	1,1 (0,9-1,3)	0,041
hsCRP (мг/л)	7,0 (3,5-9,6)	4,4 (2,1-8,8,6)	0,034
ИЛ-6 (нг/мл)	8,2 (5,8-17,7)	7,9 (5,8-26,1)	0,03
	С выявлением антител IgM к двум и более патогенам (n=43)	Без выявления антител IgM (n=142)	
Число пациентов с нестабильными АСБ	25 (58,1%)	57 (40,1%)	0,02
ХС ЛПВН (ммоль/л)	1,0 (0,82-1,29)	1,2 (0,95-1,46)	0,006
Индекс атерогенности	4,5 (3,6-6,6)	4,2 (3,0-5,3)	0,04
АпоВ (г/л)	1,34 (1,1-1,59)	1,12 (0,9-1,4)	0,003
hsCRP (мг/л)	7,2 (3,3-9,6)	4,4 (2,1-8,8,6)	0,04
NIHSS (баллы)	12,0 (7,0-18,5)	10,0 (6,0-13,0)	0,05
Число пациентов с тяжелым и крайне тяжелым ИМ	24 (55,8%)	49 (34,5%)	0,013

причем значимо чаще выявлялись антитела IgM к ЦМВ (19,3%), ВПГ (17,4%), *H. pylori* (17,4%), а также сочетание антител к двум и более патогенам. Эти данные согласуются с результатами исследований о связи обнаружения антител IgG к *H. pylori*, ЦМВ, ВПГ 1 и ВПГ 2 и IgA к *S. pneumoniae* с повышенным риском инсульта, а также с концепцией общего «бремени инфекций» в развитии инсульта [11].

Выявление у пациентов с ИМ IgG/ IgA к соответствующим патогенам свидетельствует о ранее перенесенной инфекции, наблюдается у большинства – 70-90% обследованных и требует динамической оценки титров для решения вопроса об острой/обострении хронической инфекции. Особенностью нашего исследования явилось определение маркеров «раннего» инфицирования вирусными и бактериальными возбудителями – IgM к ЦМВ, ВПГ, *V. varicella zoster*, *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. pylori*, выявление которых может свидетельствовать об острой или активации латентной инфекции и, следовательно, учитываться в разработке схемы лечения/вторичной профилактики инсульта.

Одной из причин повышения уровня выявления антител IgM к исследованным вирусным и бактериальным возбудителям при ИМ, по нашим данным, могут быть инфекции, перенесенные накануне – за 1-2 месяца до инсульта, а также острая/активация латентной ВПГ инфекции при инфекционных осложнениях ИМ.

Более высокий общий уровень антител IgM, а также – избирательно IgM к ЦМВ, ВПГ, *H. pylori*, к двум и более патогенам при ИМ может быть связан также с активацией инфекционных возбудителей в сосудистой стенке. Косвенным подтверждением этому явились более выраженные проявления АС (более значимое расширение комплекса интима-медиа - КИМ, частота нестабильных АСБ), а также более высокое содержание маркеров системного воспаления и дислипидемии в группе пациентов с выявлением антител, особенно к двум и более инфекционным возбудителям.

Результаты многочисленных исследований, свидетельствующие о проатерогенном влиянии инфекционных возбудителей, подтверждают наши данные. Среди этих влияний – непосредственное повреждающее действие инфекционных патогенов с альтерацией клеток эндотелия, гладкомышечных клеток [26], индукция патологической пролиферации ГМК [7], нарушения липидного и белкового обмена, извращение экспрессии клеточных генов, гемокоагуляционные нарушения [14, 17, 23],

Нарушениям липидного и белкового обмена под действием вирусных патогенов посвящено немало исследований. Начало этому направлению изучения АС положили работы авторов вирусной гипотезы происхождения АС, которые на модели кошачьего вируса герпеса, а затем другого герпесвируса – вируса болезни Марек (ВБМ) впервые показали, что герпетическая инфекция изменяет метаболизм липидов в артериальных клетках. Так, ими установлено, что ВБМ-инфицированные гладкомышечные клетки сосудов цыплят содержат значительно (в 15 раз) больше липидов ХС, триглицеридов и фосфолипидов, чем неинфицированные [14]. При этом ВБМ вызывал аномальное повышение образования эфиров ХС, сопровождающееся снижением уровня их гидролиза, что явилось непосредственной причиной накопления избыточного количества липидов в аорте [17].

Кроме того, учитывая результаты экспериментальных исследований, при инсульте может происходить реактивация латентной герпесвирусной инфекции непосредственно в ткани головного мозга с повышением содержания IgM [3]. Подтверждением этому могут быть данные Цинзерлинга В.А. и соавт. (1996), которые при исследовании ткани головного мозга умерших от ИМ с помощью метода гибридизации *in situ* на дисках выявили в зоне ИМ и окружающих его клетках астроглии антигены ВПГ-1 [4].

Связь тяжести ИМ с выявлением антител IgM к двум и более инфекционным возбудителям вероят-

но является отражением влияния всех вышеперечисленных патологических факторов, проявляющихся при острой/активации латентной инфекции у пациентов с ИМ (усиление проявлений системного, а, возможно, и локального воспаления в очаге ИМ, дислипидемии, дестабилизации атеросклеротических бляшек ЭИКА).

Выводы

1. Общий уровень выявления антител IgM к вирусным (ЦМВ, ВПГ, *V. varicella zoster*) и бактериальным (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. pylori*) возбудителям у пациентов с ИМ при АС ЭКА значительно превышал таковой у здоровых лиц контрольной группы ($p < 0,05$).
2. Установлена связь выявления антител IgM к ВПГ и *H. pylori*, а также антител к двум и более возбудителям с инфекциями/воспалительными заболеваниями, предшествовавшими развитию ИМ в течение 1 месяца ($p < 0,05$).
3. Инфекционные осложнения ИМ, развившиеся через несколько дней после начала заболевания, сопровождалось увеличением частоты выявления антител IgM к ВПГ, что может рассматриваться как косвенное подтверждение активации латентной ВПГ-инфекции при ИМ.
4. У пациентов с наличием антител IgM к двум и более вирусным и бактериальным патогенам отмечены более выраженные проявления системного воспаления (повышение уровней hsCRP и ИЛ-6 в ПК пациентов с ИМ), дислипидемии, а также тяжелое течение с более выраженным неврологическим дефицитом.

Полученные результаты позволяют предположить, что выявление антител IgM к вирусным (ЦМВ, ВПГ, *V. varicella zoster*) и бактериальным (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. pylori*) возбудителям у пациентов с ИМ при АС ЭКА целесообразно принимать во внимание при прогнозировании исхода и разработке схем этиопатогенетической терапии заболевания.

Список использованной литературы

1. Амвросьева Т.В., Вотяков В.И., Дьяконова О.В. Вирусы как фактор риска атеросклероза // Медицинские новости. - 1995. - №2. - С. 9-20.
2. Басинкевич А.Б., Шахнович Р.М., Мартынова В.Р. и др. Роль хламидийной, микоплазменной и цитомегаловирусной инфекции в развитии ишемической болезни сердца // Кардиология. - 2003. - №11. - С. 4-8.
3. Кульчиков А.Е., Макаренко А.Н. Реактивация латентной герпетической инфекции при остром ишемическом инсульте и ее коррекция церебролизином // Цитокины и воспаление. - 2007. - Т. 6, №1. - С. 47-53.
4. Цинзерлинг В.А., Черных М.Д., Лозоватор А.П. и др. Варианты герпетических поражений головного мозга // Тр. Съезда Российского общества патологоанатомов. М., 1996. - С. 231-232.
5. Adam E., Melnick J.L., DeBakey M.E. Cytomegalovirus infection and atherosclerosis // Cent Eur J Public Health. - 1997. - V.5, №3. - P. 99-106.
6. Benditt E.P., Barrett T., McDougall J.K. Viruses in the etiology of atherosclerosis // Proc Natl Acad Sci U S A. - 1983. V. 80. - P. 6386-6389.
7. Coombes B.K., Mahony J.B. Chlamydia pneumoniae infection of human endothelial cells induces proliferation of smooth muscle cells via an endothelial cell-derived soluble factor // Infect Immun. - 1999. - V. 67. - P. 1909-2915.
8. Danesh J. Coronary heart disease, Helicobacter pylori, dental disease, Chlamydia pneumoniae, and cytomegalovirus: meta-analyses of prospective studies // Am Heart J. - 1999. - V. 138. - P. S434-S437.
9. Diomedes M., Stanzione P., Sallustio F. et al. Cytotoxin-associated Gene-A-positive Helicobacter pylori strains infection increases the risk of recurrent atherosclerotic stroke // Helicobacter. - 2008. - V. 13, №6. - P. 525-531.
10. Elkind M.S., Sciacca R., Tondella M.L. et al. Antibodies to Chlamydia pneumoniae are associated with risk of ischemic stroke // Neurology. - 2003. - 60 (suppl 1). - P. A256-A257.
11. Elkind M. S.V., Ramakrishnan P., Moon Y. et al. Infectious Burden and Risk of Stroke: The Northern Manhattan Study // Arch Neurol. - 2010. - V. 67, №1. - P. 33-38.
12. Epstein S.E., Zhou Y.F., Zhu J. Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms // Circulation. 1999. - V. 100. - P. e20-e28.
13. Espinola-Klein C., Rupprecht H.J., Blankenberg S. et al. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis // Circulation. - 2002. - V. 105. - P. 15-21.
14. Fabricant C.G., Hajjar D.P., Minick C.R. et al. Herpesvirus infection enhances cholesterol and cholesteryl ester accumulation in cultured arterial smooth muscle cells // Am J Pathol. - 1981. - 105, №2. - P. 176-184.
15. Fabricant C.G., Fabricant J., Minick C.R., Litrenta M.M. Herpesvirus-induced atherosclerosis in chickens. - Fed Proc. - 1983. - V. 42. - P. 2476-2479.
16. Goldstein L.B., Adams R., Alberts M.J. et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline // Stroke. - 2006. - № 37. - P. 1583-1633.
17. Hajjar D.P., Fabricant C.G., Minick C.R. et al. Virus-induced atherosclerosis. Herpesvirus infection alters aortic cholesterol metabolism and accumulation // Am J Pathol. - 1986. - V. 122, N1. - P. 62-67.
18. Heuschmann P.U., Neureiter D., Gesslein M. et al. Association between infection with Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae and risk of ischemic stroke subtypes: results from a population-based case-control study // Stroke. - 2001. - V. 32. - P. 2253-2258.
19. Jackson L.A., Campbell L.A., Kuo C.C. et al. Isolation of Chlamydia pneumoniae from a carotid artery specimen // J Infect Dis. - 1997. - V. 176. - P. 292-295.
20. Kang J.H., Ho J.D., Yi-Chen Y.H. et al. Heng-Ching Lin Increased Risk of Stroke After a Herpes Zoster Attack: A Population-Based Follow-Up Study // Stroke. - 2009. - V. 40. - P. 3443-3448.
21. Markus H.S., Mendall M.A. Helicobacter pylori infection: a risk factor for ischaemic cerebrovascular disease and carotid atheroma // J Neurol Neurosurg Psychiatry. - 1998. - V. 64. - P. 104-107.
22. Palm F., Urbanek C., Grau A. Infection, its treatment and the risk for stroke // Curr Vasc Pharmacol. - 2009. - V. 7, №2. - P. 146-152.
23. Ross R. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Colman R.W., Hirsh J., Marder V.J., Salzman E.W., editors. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. Philadelphia 7 JB Lippincott Company. - 1994. - P. 861-869.
24. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E. et al. Baseline IgG antibody titers to Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, herpes simplex virus, and cytomegalovirus and the risk for cardiovascular disease in women // Ann Intern Med. - 1999. - V. 131. - P. 573-577.
25. Stassen F.R., Vainas T., Cathrien A. Bruggeman Infection and atherosclerosis. An alternative view on an outdated hypothesis // Pharmacol. Reports. - 2008. - V.60. - P.85-92.
26. Vallance P., Collier J., Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? // Lancet. - 1997. - V. 349. - P.1391-1392.
27. Virok D., Kis Z., Karai L. et al. Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic middle cerebral artery // Stroke. - 2001. - V. 32. - P. 1973-1976.