

УДК 616.831-005-036-097:576.8.07

©М. Г. Шкурко¹, Т. М. Слободін², Ю. І. Головченко²Центральна районна поліклініка Подільського району м. Києва¹Національна медична академія післядипломно освіти імені П. Л. Шупика², м. Ки в**ЗАПАЛЕННЯ ТА ЙОГО ЗВ'ЯЗОК З ІНФЕКЦІЙНИМ ПРОЦЕСОМ ЯК ФАКТОР АГРЕСИВНОГО ПЕРЕБІГУ ЦЕРЕБРО-ВАСКУЛЯРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО ГЕНЕЗУ**

ЗАПАЛЕННЯ ТА ЙОГО ЗВ'ЯЗОК З ІНФЕКЦІЙНИМ ПРОЦЕСОМ ЯК ФАКТОР АГРЕСИВНОГО ПЕРЕБІГУ ЦЕРЕБРО-ВАСКУЛЯРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО ГЕНЕЗУ – У хворих з ознаками атеросклеротичного ураження судин мозку, за даними ультразвуково доплерографії, було виявлено активацію вірусів герпесу 6 або 7 типу за результатами полімеразно-ланцюгової реакції у слині та крові та підвищення титрів IgG при не виявленні маркерів цитомегаловірусу герпесу 8 типу, у обстежених. Віруси є найсильнішими індукторами цитокінової гіперпродукції, пошкоджуючи ендотелій. Іншим агентом, що може бути пошкоджуючим для судинної стінки, – *C. pneumoniae*. Відмічено підвищення концентрації прозапальних цитокінів при наявності IgG *C. pneumoniae* за відсутності достовірних кореляційних зв'язків між ступенем атеросклеротичного ураження судин та активності інфекційного процесу. За нашими уявленнями, *C. pneumoniae* поряд із вірусами герпесу 6 та 7 типу може розглядатися в якості антигенів, що викликають довготривале локальне запалення у стінці судини, продукуючи цитокіни і викликаючи ендотеліальну дисфункцію, а в деяких випадках провокують агресивність вже розпочатого атеросклеротичного процесу.

ВОСПАЛЕНИЕ И ЕГО СВЯЗЬ С ИНФЕКЦИОННЫМ ПРОЦЕССОМ КАК ФАКТОР АГРЕССИВНОГО ТЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРО-ВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА – У больных с признаками атеросклеротического поражения сосудов мозга по данным ультразвуковой доплерографии было выявлено активацию вирусов герпеса 6 и 7 типа по результатам полимеразно-цепной реакции в слюне и крови при не выявлении маркеров цитомегаловируса и герпеса 8 типа в обследованных. Вирусы являются наиболее сильными индукторами гиперпродукции цитокинов, повреждая эндотелий. Другим агентом, который может быть повреждающим для сосудистой стенки, *C. pneumoniae*. Отмечено повышение концентрации провоспалительных цитокинов в присутствии IgG *C. pneumoniae* при отсутствии достоверных корреляционных взаимосвязей между степенью атеросклеротического поражения сосудов и активности инфекционного процесса. По нашим представлениям, *C. pneumoniae* рядом с вирусами герпеса 6 и 7 типа может рассматриваться в качестве антигенов, вызывающих длительное локальное воспаление в стенке сосуда, продуцируя цитокины и вызывая эндотелиальную дисфункцию, а в некоторых случаях провоцируют агрессивность уже начатого атеросклеротического процесса.

INFLAMMATION AND ITS CONNECTION WITH INFECTIOUS PROCESS AS A FACTOR OF AGGRESSIVE COURSE OF CEREBRO-VASCULAR DISEASES OF ATHEROSCLEROTIC GENESIS – In patients with the signs of atherosclerotic lesion of brain vessels by the data of ultrasonic dopplerography there was revealed an activating of herpesviruss of 6 and 7 type according to the results a PCR in saliva and blood and the increase of IgG at unrevealing of markers of citomegalovirus and herpes of 8 type in the inspected patients. Viruses are the most strong inductors of cytokine hyperproducts, damaging an endothelia. The other agent that can be damaging for a vascular wall is *C.pneumoniae*. The increase of concentration of proinflammatory cytokines is marked in presence of IgG *C.pneumoniae* in default of reliable cross-correlation intercommunications between the degree of atherosclerotic defeat of vessels and activity of infectious process. On our presentations, *C.pneumoniae*, next to herpesviruss of 6 and 7 type, can be examined as antigens, defiant the protracted local

inflammation in the wall of vessel, producing cytokine and causing endothelial dysfunction, and on occasion provoke the aggressiveness of the already begun atherosclerotic process.

Ключові слова: запалення, атеросклеротичне ураження, цереброваскулярні захворювання.

Ключевые слова: воспаление, атеросклеротическое поражение, цереброваскулярные заболевания.

Key words: inflammation, atherosclerotic lesion, cerebro-vascular diseases.

ВСТУП Атеросклеротичні зміни магістральних артерій голови є ведучою причиною розвитку ішемічно хвороби головного мозку – стану, що включає як гостру, так і хронічну недостатність мозкового кровообігу з вогнищевими та дифузними неврологічними порушеннями.

На сьогодні у світі близько 9 млн людей страждають від цереброваскулярних захворювань, серед яких основне місце займають інсульти, кожен рік вражаючи 5,6–6,6 млн людей та забираючи 4,6 млн життів. Аналіз етіології інсульту свідчать, що у більшості хворих його основною причиною є атеросклероз судин головного мозку [4].

Сформульовано багато гіпотез, що пояснюють виникнення та розвиток атеросклерозу: теорія пошкодження ендотелію [1, 6, 7], моноклональна [2, 8, 16], інфільтраційна [2, 12, 15], однак жодна з них не дає стрункого уявлення про етіопатогенез захворювання. Крім того, наявні літературні дані більше висвітлюють проблеми коронарних подій на тлі атеросклеротичного ураження судин серця, тоді як структура мозкових артерій має ряд відмінностей від структури артерій інших органів. Стінки мозкових артерій різного калібру значно тонші, ніж стінки артерій аналогічного калібру інших органів (у тому числі і коронарних). У стінці мозкових артерій людини між ендотелієм та внутрішньою еластичною мембраною нема м'язово-еластичного шару, котрий зазвичай добре розвинений в артеріях інших органів [4]. Особливостями структури стінки мозкових артерій є виражений розвиток еластично мембрани, а також наявність в ній у великій кількості особливих утворень, що отримали назву "Bolster" – подушки, що сконцентровані в місцях поділу судин, відрізняються високим вмістом гладком'язових та еластичних волокон, а також багаті на іннервацію [4].

Не дивлячись на подібність загальної картини атерогенезу коронарних і сонних артерій, спостерігаються тим не менш, достатньо важливі відмінності: доля запальних клітин більша в уражених атеросклерозом сонних артеріях, ніж у коронарних [11]. Накопичення гематогенних (запальних) клітин у зонах атеросклеротичного ураження може бути результатом трансферу імунних клітин із крові в інтиму [8, 5, 12]. Важливо

вказати на те, що таке накопичення корелює з акумуляцією ліпідів у інтимі артерій [13]. Максимальну кількість гематогенних клітин було виявлено в зонах атеросклеротичного ураження з найвищим рівнем вмісту ліпідів [13]. Однак за даними деяких авторів, потовщення інтими, що виявляється в уражених атеросклерозом артеріях, супроводжується зростанням проліферативно активності осілих клітин [11].

Отже, враховуючи багатство літературних даних, що висвітлюють проблеми патогенезу атеросклерозу, питання про переважний вклад у потовщення інтими запальних процесів чи клітинно проліферації осілих клітин залишається дискусійним. Крім того, недостатньо зрозумілими є механізми, що індукують запалення чи проліферацію у розвитку церебрального атеросклерозу.

Не викликає сумніву, що першою ланкою атеросклеротичного ураження судин є пошкодження в ендотеліальному моношарі, проявом якого є зниження біодоступності оксиду азоту (NO) з наступним переважанням вазоконстрикції над вазодилатацією та обмеженням функціонально гіперемії [5–8]. Дані про поєднання ендотеліально дисфункції з активацією прозапальних процесів, які загально визнано є маркерами субклінічного запалення при атеросклерозі [12, 13], а також власне клінічне спостереження досить часто поєднують судинні захворювання атеросклеротичного ґенезу з запальними та аутоімунними захворюваннями інших органів та систем, зумовили зацікавленість вивченням запальних механізмів його розвитку та причини його агресивного перебігу.

Встановлено стан активації імунно системи, а саме збільшення рівня В-лімфоцитів (CD20⁺) та наявність направлено стимуляції Т-клітин, про що свідчить збільшення клітин, котрі експресують рецептори до прозапального інтерлейкіну-2 (CD25⁺). Відмічалось, що поряд з активацією Т-лімфоцитів, спостерігається збільшення кількості клітин, готових до апоптотичних реакцій (CD95⁺). Встановлено достовірне збільшення рівня прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6) крові та незначне та недостовірне – протизапальних (IL-4). Рівень INF- γ у пацієнтів із підтвердженим атеросклерозом був достовірно вищим – 6,962 \pm 3,8 порівняно з 5,067 \pm 1,72 – в групі контролю (p=0,068). Все це свідчить про активну участь імунних реакцій у формуванні атеросклерозу та його наслідків.

Отже, визначивши достовірне підвищення рівня цитокінів крові у хворих на атеросклероз, стало необхідним встановити пускові механізми, що визначають х гіперпродукцію.

Синтез цитокінів є індуцибельним процесом. Більшість цитокінів не визначаються у вигляді сформованих молекул і не синтезуються клітинами за відсутності запальної реакції або імунної відповіді. Експресія генів цитокінів починається у відповідь на проникнення в організм патогенів, антигенне подразнення або пошкодження тканин. В якості антигенних подразників при атеросклерозі в літературі розглядаються окиснені ліпопротеїди низької щільності [9], однак різний ступінь вираженості та якості запальних реакцій, який корелює зі ступенем агресивності атеросклеротичного ураження судин, потребує нового, іншого погляду на отримані нами результати.

Найагресивнішими індукторами продукції цитокінів є віруси. У попередніх дослідженнях ми встановили патогенетичний зв'язок між виявленням маркерів вірусу герпесу 6 або 7 типу чи х комбінації з клінічними проявами церебрального атеросклерозу та не отримали жодного випадку виявлення маркерів цитомегаловірусу чи герпесу 8 типу в обстежених.

Одними із найцікавіших в останні роки є роботи, що свідчать про потенційну роль *S. pneumoniae* в розвитку атеросклерозу. Сероепідеміологічні дані, що підтверджують взаємозв'язок між *S. pneumoniae* та серцево-судинними захворюваннями, були отримані у Фінляндії, США, Швеції, Англії, Німеччині, Нідерландах. Мікроорганізм та його структурні компоненти (антигени) – ліпополісахариди та нуклеїнова кислота – знайдені в 50–70 % атеросклеротичних бляшок, але не в непошкоджених ділянках судин. Структурні компоненти *S. pneumoniae*, особливо ліпополісахариди, знайдені у вигляді циркулюючих імунних комплексів у крові пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Мікроорганізм після проникнення в організм через дихальні шляхи може транспортуватися макрофагами в стінку артерії та розмножуватись в ендотеліальних клітинах. Спираючись на ці особливості, можна передбачити, що *S. pneumoniae* є пошкоджуючим ендотелій агентом та індуктором гіперпродукції цитокінів [3, 9, 10, 14].

Метою роботи стало оцінити можливе поєднання різних патогенетичних чинників атеросклеротичного ураження судин мозку на основі вивчення та співставлення ступеня судинних змін атеросклеротичного походження з ознаками імунологічних порушень та залежність від виявлення маркерів *S. pneumoniae*.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 69 хворих на атеросклеротичні ураження сонних артерій та 20 осіб без доплерографічних ознак атеросклерозу, які склали групу контролю і були співставимі за статтю і віком з хворими основної групи. Серед обстежених хворих, яким було проведено клініко-неврологічне, нейровізуалізаційне та імунобіохімічне обстеження, 58,3 % – становили чоловіки та 41,7 % – жінки. Більшість хворих була віком від 61 до 70 років (36,5 %) та віком від 51 до 60 років (32,7 %). Решту розподілили таким чином: 19,2 % – віком від 41 до 50 років, 11,5 % – віком від 70 до 76 років. Ультразвукову доплерографію проводили на апараті "LOGIO 400 PRO series". У пацієнтів контрольної групи комплекс інтима-медіа склав 0,6–0,7 мм. Поряд із стандартним комплексом лабораторного і клінічного обстеження визначали субпопуляційний склад лімфоцитів крові (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD56) за допомогою моноклональних антитіл виробництва ЗАТ "Сорбент-сервіс" (Москва), активаційні та апоптотичні ознаки лімфоцитів (CD25, CD95) методом проточної цитофлуориметрії (проводили на проточному цитофлуориметрі "Vecton Dickinson", США), цитокіни та імуноглобуліни – методом імуноферментного аналізу з використанням наборів для ІФА виробництва ЗАТ "Вектор-бест" (Новосибірськ, Росія). Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням сертифікованої програми біостатистики Minitab 16, США.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ Вважаючи, що ініціаторами пошкодження ен-

дотелію є підвищений рівень цитокінів, що пригнічують продукцію оксиду азоту, викликаючи дисфункції ендотелію, ми продовжили пошук конкретних агентів, які індукують гіперпродукцію цитокінів.

У 47 % (n=33) виявили IgG C. pneumoniae, тоді як у контрольній групі лише в 5 % (n=1). У 25 % IgG C. pneumoniae рівень був високим, у 14 % – середнім і в 8 % – низьким. У контрольній групі виявлено лише низький рівень IgG C. pneumoniae. Між рівнем IgG C. pneumoniae та рівнем циркулюючих імунних комплексів спостерігався слабкий кореляційний зв'язок (r=0,26, p<0,05). Спостерігався кореляційний зв'язок між рівнем прозапальних цитокінів: IL-6 (r=0,41, p<0,05) та IL-1 (r=0,36, p<0,05) та рівнем IgG. Визначили слабкий зво-

ротний кореляційний зв'язок з протизапальним IL-4 (r= -0,2, p<0,05).

Також ми встановили, що середній рівень циркулюючих імунних комплексів у хворих на атеросклероз церебральних артерій без маркерів C. pneumoniae достовірно нижчий і складає 130,2±20,03 (n=36) порівняно з 140,95±18,96 (n=33) (p=0,068). Рівні прозапальних цитокінів були достовірно вищі в обстежених з виявленими IgG C. pneumoniae, тоді як рівень протизапального IL-4 був достовірно вищим в пацієнтів без маркерів C. pneumoniae при відсутності достовірних кореляційних зв'язків між ступенем атеросклеротичного ураження судин та активності інфекційного процесу (табл. 1).

Таблиця 1. Рівні прозапальних цитокінів

	Циркулюючі імунні комплекси	IL-6, пг/мл	IL-1, пг/мл	IL-4, пг/мл
Хворі з наявністю IgG C.pneumoniae в крові (n=33)	140,95±18,96	4,152±3,4	21,94±14,3	0,405±0,23
Хворі без наявності IgG C.pneumoniae в крові (n=36)	130,2±20,03	3,8±2,3	10,49±8,67	0,66±0,41

ВИСНОВОК Із викладеного вище можна припустити, що перенесена інфекція C. pneumoniae бере участь в імунних реакціях патогенезу церебрального атеросклерозу. За нашими уявленнями, C. pneumoniae поряд із вірусами герпесу 6 та 7 типу може розглядатися в якості антигенів і є пошкоджуючим ендотелію агентом, викликаючи довготривале локальне запалення у стінці судини, продукуючи цитокіни і викликаючи ендотеліальну дисфункцію, що підтверджують результати проведеної роботи. За нашими уявленнями, C. pneumoniae, поряд із вірусами герпесу 6 та 7 типу, може розглядатися в якості антигенів, що викликають довготривале локальне запалення у стінці судини, продукуючи цитокіни і викликаючи ендотеліальну дисфункцію, а в деяких випадках провокують агресивність вже розпочатого атеросклеротичного процесу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лишневская В. Ю. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции / В. Ю. Лишневская. – Украинський медичний вісник. Терапія. 2011. – № 3 (56).
2. Лутай М. И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М. И. Лутай // Укр. кардиол. журн. – 2004. – № 1. – С. 22–34.
3. Рудык Ю. С. К вопросу о связи инфекции с атеросклерозом / Ю. С. Рудык. – Укр. кардиол. журн. – 2004. – № 94. – С. 25–31.
4. Скворцова В. И. Клинические формы атеросклероза сосудов головного мозга / Е. А. Кольцова, Е. В. Константинова // Medline. Болезни сердца и сосудов. – 2007. – № 4.
5. Progression and clinical recurrence of symptomatic middle cerebral artery stenosis. A long-term follow-up transcranial doppler ultrasound study / J. F. Arenillas, C. A. Molina, J. Montaner [et al.] // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – P. 2898–2832.

6. Chatterjee A. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation / Chatterjee A., Black S. M., Catravas J.D. Vascul. Pharmacol. – 2008. – Vol.; 49(4-6). – P. 134–40.

7. Furchgott R. F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation on the arterial smooth muscle by acetylcholine / R. F. Furchgott, J. V. Zawadzki // Nature. – 1980. – Vol. 288. – P. 373–376.

8. Galkina E. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis / E. Galkina, K. Ley / Cur. Drug Targets. – 2007. – Vol. 8. – P. 1239–1248.

9. Gupta S. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. / S. Gupta, E. W. Leatham, D. Carrington [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 96. – P. 404–407.

10. Higgins J. P. Chlamydia pneumoniae and coronary artery disease: the antibiotics trials / J. P. Higgins // May. Clin. Proc. – 2003. – Vol. 78. – P. 321–332.

11. Hansson G. K. Atherosclerosis – an inflammatory disease / G. K. Hansson / The Anitschkov Lecture 2007. – Atherosclerosis. – 2009. – Vol. 202. – P. 2–10.

12. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease / G. K. Hansson // N. Engl. J. Med. – 2005; – Vol. 352. – P. 1685–1695.

13. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. V. Lorenz, H. S. Marcus, M. L. Bots, M. Sitzer // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 459–467.

14. Saikku P. Chlamydia pneumoniae and cardiovascular disease / P. Saikku Clin. Microbiol. Infect. – 2002. – Vol. 1 (suppl. 1). – P. 19–22.

15. Shimada K. Immune system and atherosclerotic disease. Heterogeneity of Leukocyte Subsets Participating in the pathogenesis of Atherosclerosis / K. Shimada Circ. J. – 2009. – Vol. 73. – P. 994–1001.

16. Tedgul A. Anti-inflammatory Mechanisms in the Vascular Wall / A. Tedgul // Circulation Research. – 2001. – Vol. 88. – P. 877.

Отримано 18.10.11