

5. Перова, Н. В. Патогенетические основы метаболического синдрома как состояния высокого риска атеросклеротических заболеваний / Н. В. Перова, В. А. Метельская, Р. Г. Оганов // Международный медицинский журнал. — 2001. — №7 (3). — С. 6–10.
6. Сусеков, А. В. Гипертриглицеридемия как фактор риска развития атеросклероза / А. В. Сусеков, В. В. Кухарчук // Терапевтический архив. — 1997. — № 9. — С. 83–88.
7. Влияние ряда атерогенных факторов риска на состояние комплекса интима-медия общей сонной артерии / Ф. И. Тодуа [и др.] // Кардиология. — 2003. — № 3. — С. 50–53.
8. Хирманов, В. Н. Ишемическая болезнь почек / В. Н. Хирманов // Терапевтический архив. — 2001. — № 6. — С. 61–64.
9. Bush, L. Screening for total cholesterol. Do the National Cholesterol Education Program's Recommendations detect Individuals at High Risk of Coronary Heart Disease / L. Bush, D. Riedel // Circulation. — 1991. — Vol. 83, N 4. — P. 1287–1293.
10. Illingworth, D. R. Management of hyperlipidemia: goals for the prevention of atherosclerosis / D. R. Illingworth // Clin. Invest. Med. — 1990. — Vol. 13, № 4. — P. 211–218.
11. Reaven, G. M. Role of insulin resistance in human disease / G. M. Reaven // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 1595–1607.
12. Zanchetti, A. Calcium — antagonist lacidipine slows down progression of carotid atherosclerosis / A. Zanchetti [et al.] // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 2422–2427.

Поступила 18.12.2007

УДК 616.523.+616.9+616.132–004.6

ГЕРПЕСВИРУСНАЯ (HSV, CMV), ХЛАМИДИЙНАЯ (CHLAMYDOPHILIA PNEUMONIAE), МИКОПЛАЗМЕННАЯ (MYCOPLASMA PNEUMONIAE) ИНФЕКЦИИ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

Е. Е. Линкевич

Гомельский государственный медицинский университет

Проведен анализ циркуляции локальных маркеров (ДНК и антигенного материала) HSV, CMV, C.pneumoniae (CP), M.pneumoniae (MP) в эндотелии брюшного сегмента аорты с учетом морфологической характеристики сосудистой стенки. В исследование включены образцы аорты от 89 человек (средний возраст $35,2 \pm 9,8$ года). Для населения Гомельского региона возрастного интервала 20–49 лет установлен высокий уровень (94,4%) атеросклеротического поражения брюшного сегмента аорты. В результате постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР) геном HSV был выявлен в 59,5% образцов атеросклеротически измененных сосудов, CMV — в 52,4%, CP — в 45,2%, MP — в 67,9%. Показатели определения геномной ДНК HSV, CMV, CP, MP для умерших от манифестации атеросклероза ($n = 25$) и от случайных причин ($n = 64$) находились на одном уровне ($p > 0,05$), антигенный материал изучаемых патогенов чаще ($p < 0,05$) выявляли в группе лиц, умерших от атеросклероза. Полученные результаты согласуются с инфекционно-воспалительной концепцией атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, герпесвирусная инфекция, хламидийная инфекция, микоплазменная инфекция

HERPETIC (HSV, CMV), CHLAMYDIAL (CHLAMYDOPHILIA PNEUMONIAE), MYCOPLASMA (MYCOPLASMA PNEUMONIAE) INFECTIONS AND ABDOMINAL ATHEROSCLEROSIS

E. Ye. Linkevitch

Gomel State Medical University

There was performed the analysis of local markers distribution (genomic DNA and antigen material) HSV, CMV, C.pneumoniae (CP) и M.pneumoniae (MP) in the endothelium of the abdominal aorta taking into account morphologic characteristics of the vascular wall. Vessels samples of 89 corpses ($35,2 \pm 9,8$ years old) were included into the investigation. There was revealed a high index of atherosclerotic samples lesions of abdominal aorta for the studied Gomel region population at the age of 20–49 years old (94,4%). As the result of polymerase chain reaction (PCR) analysis of atherosclerotically changed vessels samples HSV genome was revealed in 59,5% of cases, CMV — 52,4%, CP — 45,2%, MP — 67,9%. Revelation indices of genomic DNA HSV, CMV, CP, MP for died of atherosclerosis manifestations ($n = 25$) and from accidental causes ($n = 64$) were approximately at the same level ($P > 0,05$). Antigen material of the studied pathogens was reliably more often revealed in the group of people died of atherosclerosis ($P < 0,05$). The received results correspond with infectious inflammatory conception of atherosclerosis.

Key words: atherosclerosis, inflammation, herpetic infection, chlamydial and mycoplasmic infections.

Введение

Для выработки стратегии индивидуально-го лечения, тактики массовой и индивидуальной профилактики различных клинических проявлений атеросклероза (АС) как болезни необходимо иметь универсальное представление о механизмах его возникновения и разви-

тия. В настоящее время уделяется большое внимание поиску недостающих этиопатогенетических звеньев атерогенеза, а также маркеров, определяющих прогноз у таких больных. Важным этапом исследований последних десятилетий является изучение роли и места воспаления при атерогенезе [1–5]. В рамках иммун-

но-воспалительной концепции атерогенеза несомненный интерес вызывают исследования, направленные на изучение взаимоотношения сосудистой стенки и патогенов, обладающих способностью длительно, а зачастую и пожизненно, персистировать в организме хозяина в целом и в сосудистой стенке, в частности. В современной литературе широко обсуждается этиопатогенетическое значение представителей семейства герпесвирусов — Herpes simplex virus (HSV), Cytomegalovirus (CMV) и облигатного внутриклеточного паразита — Chlamydia pneumoniae (CP), для которых *in vitro* доказана перmissивность культур эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистого происхождения [6–8].

Цель настоящего исследования — уточнить закономерности распределения локальных маркеров HSV, CMV, CP и Mycoplasma pneumoniae (MP) в эндотелии брюшного сегмента аорты с учетом ее морфологической характеристики.

Материал и методы исследования

Материал для исследования (брюшной сегмент аорты) был получен от 89 человек, умерших в возрасте 20–49 лет (средний возраст 35,2 ± 9,8 года), и классифицирован на две группы с учетом причины смерти. Группа 1 включала образцы аорты 25 чел., умерших от различных проявлений АС (из них 72,0% — от ишемической болезни сердца, 4,0% — от разрыва атеросклеротической аневризмы аорты, 24,0% — от острого нарушения мозгового кровообращения атеросклеротического генеза). Секционный материал, полученный от 64 практически здоровых при жизни и погибших от случайных причин лиц, составил группу 2. Использован метод ретроспективного анализа протоколов аутопсий (форма № 013/у), медицинских карт амбулаторного больного (форма № 025/у). Количественная оценка АС проводилась визуальнопланиметрическим методом в соответствии с

программой ВОЗ для эпидемиологических исследований АС [4]. Геномный материал (ДНК) HSV и CMV в эндотелии определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием наборов фирмы «АмплиСенс» (Россия), CP и MP — наборов фирмы «Віосом» (Россия). Антигенные маркеры HSV, CP, MP определяли методом реакции иммунофлуоресценции (РИФЛ) наборами НИИ гриппа РАМН, CMV — наборами ЦМВ Слайд фирмы «LAB-Diagnostika».

Результаты исследований обработаны с применением пакета прикладных программ «Statistica» 6.0. Данные представлены в виде средних и относительных величин, стандартной ошибки показателя. Использованы: критерий t Student; критерии z, χ^2 , двусторонний вариант точного критерия Фишера; однофакторный дисперсионный анализ и метод множественного сравнения данных с применением критерия t Student и поправки Бонферрони; коэффициент корреляции Пирсона и коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Использовалась доверительная вероятность, равная 95,5% (p = 0,05).

Результаты и обсуждение

В ходе морфометрического исследования атеросклеротический процесс на разных стадиях его развития — от липидных пятен и полосок (ЛП) до фиброзных бляшек (ФБ), осложненных поражений (ОП) и кальциноза (К) был выявлен в 84 (94,4%) из 89 изучаемых образцов аорты. Высокая частота ЛП отмечена уже в возрасте 20–24 лет (84,2%), к 35–39 годам показатель достиг 100,0%. ФБ были выявлены во всех изучаемых возрастных группах, к 35–39 годам показатель частоты ФБ резко увеличился (p = 0,001) до 63,6% по отношению к младшей возрастной группе 20–24 лет (5,3%). ОП, указывающие на нестабильность атеросклеротического процесса, были зарегистрированы уже в возрасте 25–29 лет. Кальциноз встречался реже и проявлялся в более поздние сроки — с 35–39 лет (27,3%) (рисунок 1).

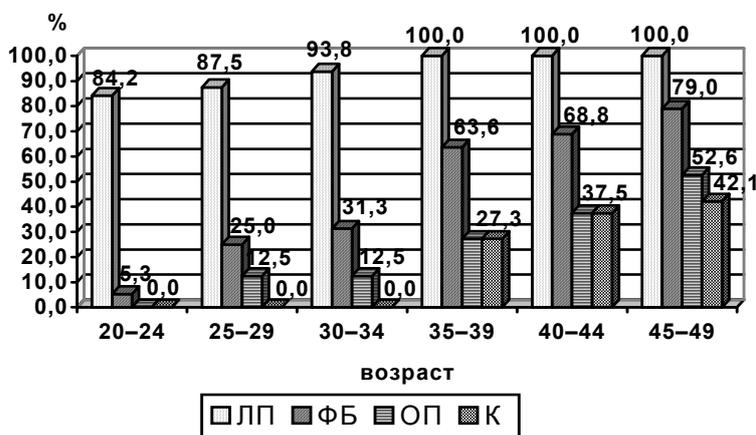
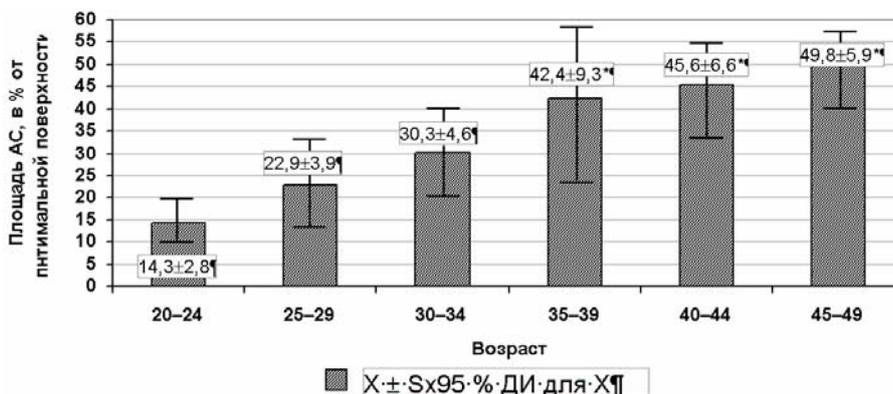


Рисунок 1 — Частота ЛП, ФБ, ОП и К в брюшном сегменте аорты в зависимости от возраста

Не установлено достоверных различий частоты ЛП, ФБ, ОП и К в зависимости от половой принадлежности умерших ($p > 0,05$).

Общая усредненная площадь АС изучаемых образцов аорты закономерно увеличивалась с возрастом ($r_s = +0,5$, $p < 0,001$) (рисунок 2).



* Различия достоверны, при $p < 0,05$

Рисунок 2 — Общая усредненная площадь атеросклероза брюшного сегмента аорты с учетом возраста (в % от поверхности интимы)

В возрастной группе 20–24 лет общая усредненная площадь АС составила $14,3 \pm 2,8\%$ ($0,56$ – $37,69\%$) интимальной поверхности сосудистой стенки, в 25–29 лет — $22,9 \pm 3,9\%$ ($9,9$ – $38,1\%$), в 30–34 лет — $30,3 \pm 4,6\%$ ($8,9$ – $66,1\%$), в 35–39 лет — $42,4 \pm 9,3$ ($2,4$ – $96,1\%$), в 40–44 лет — $45,6 \pm 6,6\%$ ($2,1$ – $91,8\%$), в 45–49 лет — $49,8 \pm 5,9\%$ ($12,0$ – $95,0\%$). В результате множественного сравнения данных с применением поправки Бонферрони установлено, что статистически значимое увеличение общей площади АС, по отношению к младшей возрастной группе 20–24 лет, происходит уже в 35–39 лет ($F = 5,9$, $t = 3,2$, $p < 0,05$), а показатель площади соответствует выраженной степени атеросклеротического поражения.

Сравнение протяженности структурных составляющих атеросклеротических поражений показало, что средняя площадь ЛП в возрастной группе 20–24 лет составила $14,3 \pm 2,8\%$ ($0,6$ – $37,7\%$) интимальной поверхности, в 25–29 лет — $21,7 \pm 3,9\%$ ($9,9$ – $38,1\%$), в 30–34 лет — $26,9 \pm 4,2\%$ ($8,9$ – $66,1\%$). Максимальная площадь ЛП зарегистрирована в 35–39 лет — $31,4 \pm 7,9\%$ ($2,4$ – $81,3\%$) интимальной поверхности. В 40–44 года показатель уменьшился до $22,1 \pm 3,5\%$ ($1,0$ – $44,8\%$), а в 45–49 лет был минимальным — $19,0 \pm 3,2\%$ ($2,1$ – $58,9\%$). Динамику площади ЛП можно объяснить трансформацией начальных атеросклеротических изменений сосудистой стенки в более поздние стадии развития патологического процесса в ходе его прогрессирования. Так, площадь возвышающихся поражений (ВП), включающих ФБ, ОП, К, закономерно увеличивалась с возрастом ($r = +0,5$, $p = 0,002$): в группе 20–24 лет составила $1,4\%$ ин-

тимальной поверхности, в 25–29 лет — $4,3 \pm 2,8\%$ ($1,5$ – $7,1\%$), в 30–34 лет — $10,3 \pm 1,9\%$ ($4,8$ – $16,0\%$), в 35–39 лет — $17,2 \pm 6,3\%$ ($1,2$ – $41,9\%$), в 40–44 лет — $34,2 \pm 7,9\%$ ($2,4$ – $90,8\%$), в 45–49 лет — $39,1 \pm 7,5\%$ ($2,7$ – $92,2\%$). Интенсивное увеличение площади ВП установлено в 40–44 года ($F = 5,8$, $t = 3,2$, $p < 0,05$). Отмечено интенсивное уменьшение с возрастом индекса, выражающего отношение площадей ФБ/ОП и являющегося интегральным показателем темпа прогрессирования АС. В 25–29 лет индекс ФБ/ОП составил $71,8$; в 30–34 года — $14,5$; после 35–39 лет и старше — $1,4$. Полученные данные свидетельствуют о тяжелом течении АС у лиц молодого возраста, начиная с 30–39 лет.

Сравнительный анализ протяженности АС с учетом причины смерти позволил установить, что общая площадь АС и площадь ВП в группе умерших от манифестации АС были выше ($p < 0,001$), чем в группе практически здоровых при жизни и умерших от случайных причин лиц — соответственно, $49,2 \pm 4,7\%$ ($8,0$ – $86,8\%$) и $35,7 \pm 4,7\%$ ($3,1$ – $74,7\%$) против $29,8 \pm 3,1\%$ ($0,6$ – $96,1\%$) и $18,8 \pm 5,5\%$ ($1,2$ – $92,2\%$). Не выявлено различий между показателями средней площади ЛП в сравниваемых группах ($p > 0,05$). Таким образом, быстрый темп развития АС характерен для больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) атеросклеротического генеза. Для практически здоровых людей также характерно раннее формирование, но более медленное развитие АС. Вероятно, медленный темп развития АС под влиянием факторов риска может трансформироваться в быстрый.

В результате ПЦР анализа геномный материал HSV и/или CMV и/или CP и/или MP

был выявлен в эндотелии 79 (94,1%) из 84 образцов аорты с морфологическими признаками наличия АС. При этом ДНК HSV обнаружена в 50 (59,5%), CMV — в 44 (52,4%), CP — в 38 (45,2%), MP в 57 (67,9%) из 84 случаев. ПЦР анализ 5 макроскопически нормальных сосудов показал, что все образцы инфицированы каким-либо из изучаемых патогенов. В трех случаях имела место ассоциированная инфекция: у мужчины 23 лет — HSV/CMV/CP/MP, у женщины 34 лет — HSV/CMV/CP, у женщины 25 лет — CMV/CP. Полученные результаты свидетельствуют, что колонизация сосудистой стенки тропными к ней возбудителями, возможно, происходит задолго до формирования морфологических проявлений атеросклеротического процесса.

Установлена тенденция к увеличению находок ДНК патогенов по мере прогрессирования АС. Так, в зоне ЛП частота обнаружения геномного материала HSV, CMV, CP и MP составила, соответственно, 62,8, 55,8, 48,8 и 65,1% случаев, в зоне ФБ — 68,4, 63,2, 47,4 и 78,9%. В то же время достоверных различий между показателями идентификации ДНК изучаемых возбудителей в зависимости от стадии АС установлено не было. Снижение процента выявления HSV (45,5%), CMV (36,4%), CP (36,4%) и MP (63,6%) в зоне ОП может быть обусловлено исходно малым количеством материала для лабораторного исследования, что можно объяснить структурно-функциональным «истощением» эндотелия в ходе прогрессирования АС.

Для большинства (80,9%) атеросклеротически измененных образцов сосудистой стен-

ки установлена ассоциированная инфекция. При этом одновременное присутствие двух (39,3%) и трех (32,1%) инфекционных агентов выявлялось чаще ($\chi^2 = 38,2, p < 0,001$), чем одного (19,1%) и четырех (9,5%). Установлена корреляционная взаимосвязь между количеством присутствующих в эндотелии возбудителей и общей площадью АС ($r_s = +0,2, p = 0,04$), а также площадью ВП ($r_s = +0,3, p = 0,04$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что присутствие нескольких микроорганизмов одновременно может являться важным дополнительным фактором прогрессирования АС.

Чтобы уточнить, изменяется ли уровень экспрессии генома HSV, CMV, CP, MP в эндотелии с развитием атеросклеротического процесса, сопоставили результаты ПЦР и РИФЛ (показатели выявления ДНК и антигенного материала) с учетом наличия клинической манифестации АС. Не установлено значимых различий между показателями выявления ДНК HSV, CMV, CP, MP в образцах аорты сравниваемых по причине смерти групп. Антигенный материал изучаемых патогенов чаще ($p < 0,05$) определялся в эндотелии сосудов группы лиц, умерших от манифестации АС (таблица 1). Допустимо заключить, что возбудители в эндотелии сосудов у лиц указанной группы находились в метаболически активном состоянии, в то время как у умерших от случайных причин — главным образом, в латентной форме с ограниченной метаболической активностью, что влияет на биохимические и антигенные характеристики персистирующего микроорганизма.

Таблица 1 — Выявление ДНК и антигенного материала HSV, CMV, CP, MP в атеросклеротически измененных сосудах в зависимости от причины смерти

Патоген	Показатель	Частота выявления показателя в группе лиц, умерших от				p	95 % ДИ разности долей
		манифестации АС, n = 25		случайных причин, n = 64			
		абс.	P ± S _p	абс.	P ± S _p		
HSV	ДНК	15	60,0 ± 9,8	37	57,8 ± 6,2	> 0,05	-0,2–0,3
	Антиген	17	68,0 ± 9,3	26	40,6 ± 6,1	0,04	0,03–0,5
CMV	ДНК	12	48,0 ± 9,9	35	54,7 ± 6,2	> 0,05	-0,3–0,2
	Антиген	11	44,0 ± 10,1	13	20,3 ± 5,0	0,04	0,03–0,5
CP	ДНК	13	52,0 ± 9,9	28	43,8 ± 6,2	> 0,05	-0,2–0,3
	Антиген	14	56,0 ± 9,9	18	28,1 ± 5,6	0,03	0,1–0,5
MP	ДНК	19	76,0 ± 8,5	41	64,1 ± 5,9	> 0,05	-0,1–0,4
	Антиген	18	72,0 ± 8,98	29	45,3 ± 6,22	0,04	0,03–0,5

Примечание. Различия показателей достоверны при значении $p < 0,05$.

Заключение

Полученные результаты подтверждают гипотезу о латентной форме существования инфекци-

онного агента в сосудистой стенке, которая, возможно, устанавливается в раннем возрасте еще задолго до формирования морфологиче-

ских проявлений АС. Реактивация же латентной инфекции, сопровождаемая включением метаболической активности возбудителя, провоцирует и поддерживает хроническое иммунное воспаление в сосудистой стенке. Нарушение динамического равновесия в системе патоген-противоинфекционный ответ ведет к кумулированию повреждающего действия инфекционного фактора и формированию необратимой эндотелиальной дисфункции, сопровождающейся нарушением специфической рецепторной активности и структурной целостности эндотелиального монослоя, что создает условия для поступления и накопления липидов в интиму. Следовательно, частоту активаций персистентных инфекций, тропных к клеткам сосудистой стенки, можно рассматривать в качестве одного из дополнительных критериев степени повреждения сосудистой стенки и, таким образом, прогнозировать скорость развития АС. Окончательное решение вопроса этиопатогенеза АС позволит открыть принципиально новые подходы к диагностике, этиотропному лечению и специфической профилактике данной патологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ардамацкий, Н. А. Показатели инфекционного процесса при атеросклерозе и других заболеваниях / Н. А. Ардамацкий, Ю. В. Абакумова, Е. Н. Корсунова // *Междунац. мед. журн.* — 2000. — № 2. — С. 105–112.
2. Вотяков, В. И. О роли вирусных агентов в индукции атерогенеза с позиций этиопатогенетических аспектов медленных инфекций и ассоциации атеросклероза с вирусами / В. И. Вотяков, Т. В. Амвросьева // *Вестн. АМН СССР.* — 1991. — № 5. — С. 59–64.
3. Жданов, В. С. Эволюция и патология атеросклероза у человека / В. С. Жданов, А. М. Вихерт, Н. Г. Стернби. — М.: Трианда-Х, 2002. — 143 с.
4. Мрочек, А. Г. Будем ли мы лечить атеросклероз антибиотиками? / А. Г. Мрочек // *Здравоохран.* — 2001. — № 9. — С. 38–41.
5. Нагорнев, В. А. Аутоиммунные и воспалительные механизмы развития атеросклероза / В. А. Нагорнев, С. В. Мальцева // *Арх. пат.* — 2005. — № 5. — С. 6–15.
6. Рудык, Ю. С. Связь бактериальной и вирусной инфекции с ишемической болезнью сердца / Ю. С. Рудык // *Укр. кардиол. журн.* — 2001. — № 5. — С. 17–28.
7. Chlamydia pneumoniae and Chlamydial Heat Shock Protein 60 stimulate proliferation of human vascular smooth muscle cells via Toll-like receptor 4 and p44/p42 mitogen-activated protein kinase activation / S. Sasu [et al.] // *Circ. Res.* — 2001. — Vol. 89. — P. 244–250.
8. Libby, P. Inflammation and thrombosis the clot thickens / P. Libby, D. I. Simon // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P. 1718–1720.

Поступила 04.02.2008

УДК 616.36-002.2+616.36-004]-003.829.1

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ МУТАЦИЙ C282Y И H63D ГЕНА HFE У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ И ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

**В. М. Мицура, Е. Л. Красавцев, Е. В. Воропаев,
О. Ю. Баранов, И. В. Пальцев, А. Л. Калинин**

Гомельский государственный медицинский университет

Изучена частота выявления мутаций C282Y и H63D гена HFE у 31 больного хроническими гепатитами и циррозами печени различной этиологии. Выявлено, что мутации гена HFE несколько чаще встречаются у мужчин (52,9%), чем у женщин (21,4%); у больных, злоупотребляющих алкоголем (46,2%), по сравнению с малопьющими или трезвенниками (33,3%). При наличии мутаций ответ на интерферонотерапию достигается реже, а в биоптатах печени преобладают фибротические изменения над воспалительными.

Ключевые слова: ген HFE, мутации C282Y и H63D, хронический гепатит, цирроз печени.

THE FREQUENCY OF HFE GENE MUTATIONS C282Y AND H63D REVEALING IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS OF DIFFERENT ETIOLOGY

**V. M. Mitsura, T. L. Krasavtsev, E. V. Voropaev,
O. Yu. Baranov, I. V. Paltsev, A. L. Kalinin**

Gomel State Medical University

The revealing of HFE gene mutations C282Y and H63D in 31 patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis of different etiology was studied. Mutations were associated more often with male sex (52.9%) vs. female (21.4%) and alcohol abusing (46.2%) vs. non-drinkers (33.3%). In persons with mutations response to interferon therapy was poorer and fibrosis predominated over inflammation in liver biopates.

Key words: HFE gene, mutations C282Y and H63D, chronic hepatitis, liver cirrhosis.