

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ ПРИ СОЧЕТАНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Провоторов В.М.¹, Будневский А.В.¹, Семенкова Г.Г.¹, Шишкина Е.С.²

¹ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России, 394000 Воронеж; ²БУЗ ВО «Воронежская государственная клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», 394065 Воронеж

Для корреспонденции: Шишкина Елена Сергеевна — аспирант; e-mail: elena.shishkina88@bk.ru

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца (ИБС) часто сочетаются у одного пациента. Системное воспаление, формирующееся при длительно текущей хронической обструктивной болезни легких, также является патогенетическим механизмом развития ИБС. Высокая концентрация маркеров системного воспаления ассоциирована с усугублением атеросклероза, развитием его осложнений и прогрессированием ИБС.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; ишемическая болезнь сердца; системное воспаление; медиаторы воспаления; цитокины.

Для цитирования: Клини. мед. 2015; 93 (2): 5—9.

PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN COMBINATION OF CORONARY HEART DISEASE AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Provotorov V.M.¹, Budnevsky A.V.¹, Semenkov G.G.¹, Shishkina E.S.²

¹N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Russian Ministry of Health, 394000 Voronezh; ²Voronezh State Emergency Medicine Hospital No 1, 394065 Voronezh, Russia

Correspondence to: Elena S. Shishkina — postgraduate; e-mail: elena.shishkina88@bk.ru

Chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease frequently occur in combination. Systemic inflammation concomitant with protracted COPD is the pathogenetic mechanism of CHD. High concentration of the markers of systemic inflammation is associated with deterioration of atherosclerosis, its complications, and CHD progression.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; coronary heart disease; systemic inflammation; mediators of inflammation; cytokines.

Citation: Klin. med. 2015; 93 (2): 5—9. (In Russian)

Среди ведущих причин заболеваемости и смертности хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимают лидирующее положение [1] и обладают высокой коморбидностью. Сердечно-сосудистые заболевания обнаруживаются не менее чем у 50% пациентов с ХОБЛ [2]. В исследовании J. Chen и соавт. [3] с участием 201 752 пациентов с ИБС показано, что ХОБЛ встречается у 21% таких больных. Высокая частота сочетания ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний делает актуальным подробное изучение особенностей сочетанной кардиопульмональной патологии, однако патологическим изменениям сердечно-сосудистой системы при ХОБЛ уделяется недостаточно внимания, а больные с сочетанными заболеваниями вообще часто исключаются из протоколов клинических исследований (American Heart Association, Heart Disease and Stroke Statistics-2005).

При сочетании ХОБЛ и ИБС у одного пациента происходит взаимное отягощение течения заболеваний. Гипоксия, развивающаяся при хронической бронхооб-

струкции, приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде и дальнейшему ухудшению микроциркуляции. Кроме того, при прогрессировании гипоксии повышается порог болевой чувствительности, что приводит к формированию безболевой ишемии миокарда, аналогичной таковой у пациентов, страдающих сахарным диабетом [4, 5].

Общеизвестно, что в основе ХОБЛ лежит длительно протекающий воспалительный процесс, который затрагивает все структуры легочной ткани (bronchi, bronchioles, alveoli, pulmonary vessels). На ранних стадиях воспалительный процесс имеет локальный характер. При прогрессировании ХОБЛ локальное воспаление приобретает системный характер [1].

Хроническое системное воспаление — это мульти-синдромный патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах — и

микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях [6].

В патогенезе развития ХОБЛ и ИБС системное воспаление является общим механизмом [4, 5].

Среди основных медиаторов хронического воспаления выделяют провоспалительные интерлейкины (ИЛ) 1, 2, 6, 8, 9, 12, 18 [10], фактор некроза опухоли α (ФНО α) [6], матриксные металлопротеиназы [7], С-реактивный белок (СРБ) [8] и т. д. Биомаркерами, специфичными для воспаления, вызванного ХОБЛ, сегодня можно считать изомеры десмозина [9], лейкотриен В₄ [10], ИЛ-8 [11], эластазу нейтрофилов [12] и сурфактантный протеин Д [13].

Высокая концентрация маркеров системного воспаления ассоциирована с усугублением атеросклероза и развитием его осложнений. Повышенная продукция провоспалительных цитокинов способствует усилению адгезии лейкоцитов сосудистым эндотелием, стимулирует захват липопротеинов низкой плотности макрофагами, обуславливает развитие острого воспаления в основании атеромы, ее дестабилизацию, вазоконстрикцию, тромбообразование и окклюзию коронарных артерий. Все это лежит в основе острого коронарного синдрома (ОКС) [3, 4].

ИЛ-6 играет особую роль в патогенезе атеросклероза. Этот цитокин, по данным современных авторов, имеет значение для раннего прогнозирования высокого риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий [14], является показателем тяжести течения заболеваний сердца [15] и маркером высокого риска смерти от инфаркта миокарда.

Остается до конца не изученным значение провоспалительного цитокина ИЛ-2, продуцируемого Т-лимфоцитами. Имеются данные, указывающие на прямое участие ИЛ-2 в ассоциации с СРБ в провоцирующем механизме развития ОКС [16]. По другим источникам, повышение концентрации растворимых рецепторов ИЛ-2 в крови имеет независимое прогностическое значение агрессивного клинического течения дилатационной кардиомиопатии и превышает их уровень в крови больных ИБС в сравнительном исследовании.

Важное место в патогенезе атеросклероза занимает интерферон (ИФН) γ -цитокин, относящийся к Т-клеткам первого типа. Это один из трех типов ИФН человека, который обладает наиболее выраженными иммуномодулирующими свойствами и в меньшей степени противовирусной активностью. Кроме того, как известно из современных источников литературы, ИФН γ уменьшает синтез коллагена гладкомышечными клетками и активирует макрофаги, разрушающие коллаген и эластин [17], стимулирует систему свертывания крови и нарушает продукцию оксида азота клетками эндотелия, что способствует возникновению и прогрессированию атеросклероза и его осложнений.

Среди цитокинов, играющих значительную роль в патогенезе атеросклероза, современные исследователи выделяют также ФНО α , усиливающий продукцию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1,

ИЛ-6, ИЛ-8, IF-каппа В (ИФН κ -В), вазоактивного интестинального пептида и молекул адгезии. Результаты многочисленных исследований показывают повышенный уровень ФНО α в сыворотке крови больных атеросклерозом на начальных этапах развития заболевания с прогрессирующим возрастанием по мере утяжеления процесса [14, 18].

Значимость воспаления в прогрессировании ИБС отчетливо проявилась в проспективном исследовании 5360 мужчин (средний возраст 77 лет). На протяжении 7 лет наблюдения отмечено 853 случая кардиальной смерти, и риск ее наступления коррелировал с активностью системного воспаления и содержанием СРБ более значимо, чем с традиционными липидными факторами атеросклероза (уровень риска соответственно 2,09 и 1,45) [19].

Патоморфологической основой ОКС является дестабилизация атеросклероза коронарных артерий, осложненная тромбозом и вазоспазмом. Большинство атеросклеротических бляшек у больных ИБС стабильны в течение длительного времени, однако часть из них трансформируются в нестабильные. Большую роль в этом превращении играет воспаление. Истончение фиброзной покрышки (менее 65 мкм) и увеличение липидного ядра (более 30% размера бляшки) — важные факторы дестабилизации атеросклеротической бляшки, обуславливающие возникновение тромботических осложнений [20].

Высвобождение большого количества цитокинов (ФНО α , ИЛ, ИФН γ , колониестимулирующего фактора макрофагов), хемоаттрактантных факторов, а также экспрессия молекул адгезии в месте атеросклеротического повреждения способствуют инфильтрации бляшки клетками воспаления (макрофагами, Т-лимфоцитами, тканевыми базофилами и др.) [21]. Цитокины способствуют также увеличению продукции коллагеназы и стромелизина гладкомышечными клетками [22].

Таким образом, клетки воспаления могут вызывать истончение фиброзной покрышки, что приводит к разрыву атеросклеротической бляшки. Контакт липидного ядра с тромбоцитами инициирует тромбообразование.

При избыточном выбросе цитокинов активируются тромбоциты, подавляются факторы фибринолиза в месте атеросклеротического поражения, что повышает вероятность возникновения атеротромбоза [23].

Роль противовоспалительных цитокинов в патогенезе атеросклероза изучена значительно хуже, однако установлено, что они играют существенную роль в поддержании баланса про- и противовоспалительных цитокинов и тем самым влияют на течение ИБС и возникновение ее осложнений. ИЛ-10, который продуцируется активированными лимфоцитами, макрофагами и тканевыми базофилами, является одним из основных ингибиторов синтеза провоспалительных цитокинов, а также подавляет активность макрофагов [24].

Помимо активации локального воспалительного процесса в стенке сосудов, у пациентов с ИБС отмечается повышение содержания лейкоцитов в периферической кро-

ви, скорости оседания эритроцитов [25] и концентрации ряда белков острой фазы воспаления: фибриногена [26], фактора фон Виллебранда [27], альбумина, СРБ [28], цитокинов и растворимых молекул адгезии в плазме крови. При этом степень выраженности системного воспаления у больных с ОКС прямо связана с прогнозом.

Большинство современных исследователей акцентируют внимание на оценке цитокиновой реакции у больных с инфарктом миокарда, что позволяет прогнозировать течение и исход заболевания [29—34]. Вместе с тем именно с особенностями цитокиновой реакции связаны основные проблемы оценки системного воспаления. Несмотря на то что основная масса цитокинов и других медиаторов утилизируется в очаге воспаления, часть их поступает в системный кровоток. Наличие иммунодепрессивных, гипореактивных вариантов системного воспаления также затрудняет интерпретацию уровня цитокинов. Кроме того, в доступной литературе сложно найти однозначные ответы на ряд принципиально важных вопросов: являются ли проявления воспаления маркерами или медиаторами кардиоваскулярной болезни, а также являются ли эти показатели повышенными вторично по отношению к развивающемуся атеросклерозу или они отражают прямую причину ускоренного атерогенеза [30]. Задача идентификации уровня системного воспаления для обеспечения принятия клинического решения является весьма актуальной. В качестве одного из вариантов ее решения предлагается оценка системной воспалительной реакции в баллах с использованием интегральных критериев, полуколичественных показателей: коэффициента реактивности для группового анализа и его производного — уровня реактивности, предназначенного для оценки системной воспалительной реакции у конкретных пациентов. Расчет коэффициента реактивности основан на определении в плазме крови ключевых цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО α и СРБ. За исходный уровень принимается верхняя граница предельно допустимых значений у практи-

чески здоровых людей, после определяется кратность его превышения при патологии. Хаотичность, нелинейность изменения концентрации отдельных цитокинов в крови ограничивает возможность их использования в качестве критериев системной воспалительной реакции в клинической практике [35].

Высокая частота коморбидности ХОБЛ и ИБС в настоящее время в значительной степени обусловлена постарением населения и наличием единых патогенетических механизмов [36].

В основе взаимного отягощения инфаркта миокарда и ряда сопутствующих заболеваний лежит общность многих факторов риска и звеньев патогенеза, включая микроциркуляторные расстройства и иммуновоспалительные сдвиги, которые могут изменять течение системной воспалительной реакции. Вместе с тем сведения о механизмах такого влияния единичны, а иногда — противоречивы, до сих пор остается нерешенным вопрос о роли "фоновое" воспаления в течении и прогнозе инфаркта миокарда у этой категории пациентов. В настоящее время наиболее перспективным направлением является мультимаркерная тенденция исследования воспаления с целью диагностики и выработки стратегии профилактики и лечения больных с ОКС [37].

Все изложенное делает актуальными вопросы противовоспалительной терапии, направленной на уменьшение количества провоспалительных цитокинов, однако эффективная противовоспалительная терапия ХОБЛ в настоящее время недостаточно разработана. Полностью контролировать количество обострений ХОБЛ пока не представляется возможным. Системное воспаление, имеющее место при ХОБЛ, влияет на прогрессирование ИБС. Актуальными являются поиск методов эффективной противовоспалительной терапии ХОБЛ, определение маркеров системной воспалительной реакции и применение их в клинической практике для оценки системного воспаления и прогнозирования коморбидного течения ХОБЛ и ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* NHLBI/WHO Workshop Report. National Heart, Lung, and Blood Institute, update 2011.
2. Sin D.D., Man S.F. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2(1): 8—11.
3. Chen J., Radford M.J., Wang Y., Marciniak T.A., Krumholz H.M. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 1950—6.
4. Verma S., Li S.H., Badiwala M.V. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation.* 2002; 105: 1890—6.
5. Zwaka T.P., Hombach V., Torzewski J. C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation.* 2001; 103: 1194—7.
6. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. Системное воспаление — миф или реальность? *Вестник РАН.* 2004; 74(3): 219—27.
7. He J.Q., Foreman M.G., Shumansky K. Associations of IL-6 polymorphisms with lung function decline and COPD. *Thorax.* 2009; 64: 698—704.
8. Pinto-Plata V.M., Mullerova H., Toso J.F. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax.* 2006; 61: 23—8.
9. Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 416—69.
10. Manisto J., Hahtela T. Leukotriene receptor blockers and leukotriene synthesis inhibitors. *Nord. Med.* 1997; 112(4): 122—5.
11. Franciosi L.G., Page C.P., Celli B.R. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 19: 189—99.
12. Majo J., Ghezzi H., Cosio M.G. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 946—53.
13. Sin D.D., Pahlavan P.S., Man S.F. Surfactant protein D: a lung specific biomarker in COPD? *Thor. Adv. Respir. Dis.* 2008; 2: 65—74.
14. Glovinska B., Urban M. Selected cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF-alpha) in children and adolescents with atherosclerosis risk factors: obesity, hypertension, diabetes. *Wiad. Lek.* 2003; 56(3—4): 109—16.
15. Marchiniak A., Gerblinski I., Stefanski R. et al. Predictive value of plasma interleukine-1, interleukine-6, interleukine-8 and C-reactive protein (CRP) in patients with myocardial infarction. *Pol. Arch. Med. Wewnet.* 2003; 109(1): 15—22.
16. Krueger G., Callis K. Potential of tumor necrosis factor inhibitor in psoriasis and psoriatic arthritis. *Arch. Dermatol.* 2004; 140(2): 218—25.
17. Adler A., George J., Keren G. The role of cytokines secreted by T-cells in the pathogenesis of angina pectoris. *Harefuah.* 2003; 142(8—9): 612—5; 645.

18. Волков В.И. Провоспалительные цитокины и растворимые внутриклеточные молекулы адгезии в ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2002; 42(9): 12—6.
19. Clarke R., Emberson J.R., Breeze E. et al. Biomarkers of inflammation predict both vascular and non-vascular mortality in older men. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 800—9.
20. Moreno P.R. *Atherothrombosis: The Global Approach for a Global Disease. Pathophysiology of Atherothrombosis. — Highlights Monograph from an International Expert Meeting on Atherombosis*. Milan; 1998.
21. Rosenfeld M.E., Yla-Herttuala S., Lipton B.A. et al. Macrophage colony-stimulating factor mRNA and protein in atherosclerotic lesions of rabbits and humans. *Am. J. Path.* 1992; 140: 291—300.
22. Galis Z.S., Muszynski M., Sukhova G.K. et al. Cytokine-stimulated human vascular smooth muscle cells synthesize a complement of enzymes required for extracellular matrix digestion. *Circ. Res.* 1994; 75: 181—9.
23. Pober J.S., Cotran R.S. Cytokines and endothelial cells biology. *Physiol. Rev.* 1990; 70: 427—51.
24. Mallat Z., Heymes C., Ohan J. et al. Expression of interleukin-10 in advanced human atherosclerotic plaques: relation to inducible nitric oxide synthase expression and cell death. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 611—6.
25. Erikssen G., Liestol K., Bjornholt J.V. et al. Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1614—20.
26. Ernst E., Koenig W. Fibrinogen and cardiovascular risk. *Vasc. Med.* 1997; 2: 115—25.
27. Folsom A.R., Wu K.K., Rosamond W.D. et al. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 1997; 96: 1102—8.
28. Danesh J., Collins R., Appleby P., Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leucocyte count with coronary heart disease. *J.A.M.A.* 1998; 279: 1477—82.
29. Лутай М.И., Голикова И.П., Слободской В.А. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе. *Украинский кардиологический журнал*. 2007; 5: 37—47.
30. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В. и др. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2013; 2: 5—9.
31. Органов Р.Г., Закирова Н.Э., Закирова А.Н. и др. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007; 5: 15—9.
32. Чукаева И.И., Богова О.Т., Корочкин И.М. и др. Инфаркт миокарда и воспаление. *Медицина неотложных состояний*. 2007; 4(11): 19—23.
33. Архипова С.В., Зорин Н.А., Янкин М.Ю. и др. Уровни цитокинов и острофазовых реактантов при инфаркте миокарда у мужчин. *Клиническая медицина*. 2009; 2: 20—3.
34. Межирова Н.М., Данилова В.В., Овчаренко С.С. Патофизиологические и диагностические аспекты синдрома системного воспалительного ответа. *Медицина неотложных состояний*. 2011; 1(2): 32—3.
35. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В. Методология изучения системного воспаления. *Цитокины и воспаление*. 2008; 7(1): 15—23.
36. Фролов А.Г., Некрасов А.А., Кузнецов А.Н. и др. Предикторы развития инфаркта миокарда и особенности постинфарктного ремоделирования у больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина*. 2011; 4: 66—9.
37. Chan D., Leong L.N. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med.* 2010; 8: 34.
5. Zwaka T.P., Homback V., Torzewski J. C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001; 103: 1194—7.
6. Chereshev V.A., Gusev E.Yu., Yurchenko L.N. Systemic inflammation — myth or reality? *Vestnik RAN*. 2004; 74 (3): 219—27. (in Russian)
7. He J.Q., Foreman M.G., Shumansky K. Associations of IL-6 polymorphisms with lung function decline and COPD. *Thorax*. 2009; 64: 698—704.
8. Pinto-Plata V.M., Mullerova H., Toso J.F. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax*. 2006; 61: 23—8.
9. Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 416—69.
10. Manisto J., Haahtela T. Leukotriene receptor blockers and leukotriene synthesis inhibitors. *Nord. Med.* 1997; 112(4): 122—5.
11. Franciosi L.G., Page C.P., Celli B.R. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 19: 189—99.
12. Majo J., Ghezzi H., Cosio M.G. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 946—53.
13. Sin D.D., Pahlavan P.S., Man S.F. Surfactant protein D: a lung specific biomarker in COPD? *Thor. Adv. Respir. Dis.* 2008; 2: 65—74.
14. Glovinska B., Urban M. Selected cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF-alpha) in children and adolescents with atherosclerosis risk factors: obesity, hypertension, diabetes. *Wiad. Lek.* 2003; 56(3—4): 109—16.
15. Marchiniak A., Gerblinski I., Stefanski R. et al. Predictive value of plasma interleukin-1, interleukin-6, interleukin-8 and C-reactive protein (CRP) in patients with myocardial infarction. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2003; 109(1): 15—22.
16. Krueger G., Callis K. Potential of tumor necrosis factor inhibitor in psoriasis and psoriatic arthritis. *Arch. Dermatol.* 2004; 140(2): 218—25.
17. Adler A., George J., Keren G. The role of cytokines secreted by T cells in the pathogenesis of angina pectoris. *Harefuah*. 2003; 142(8—9): 612—5; 645.
18. Volkov V.I. Proinflammatory cytokines and soluble intracellular adhesion molecules in coronary heart disease. *Kardiologiya*. 2002; 42(9): 12—6. (in Russian)
19. Clarke R., Emberson J.R., Breeze E. et al. Biomarkers of inflammation predict both vascular and non-vascular mortality in older men. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 800—9.
20. Moreno P.R. *Atherothrombosis: The Global Approach for a Global Disease. Pathophysiology of Atherothrombosis. — Highlights Monograph from an International Expert Meeting on Atherombosis*. Milan; 1998.
21. Rosenfeld M.E., Yla-Herttuala S., Lipton B.A. et al. Macrophage colony-stimulating factor mRNA and protein in atherosclerotic lesions of rabbits and humans. *Am. J. Path.* 1992; 140: 291—300.
22. Galis Z.S., Muszynski M., Sukhova G.K. et al. Cytokine-stimulated human vascular smooth muscle cells synthesize a complement of enzymes required for extracellular matrix digestion. *Circ. Res.* 1994; 75: 181—9.
23. Pober J.S., Cotran R.S. Cytokines and endothelial cells biology. *Physiol. Rev.* 1990; 70: 427—51.
24. Mallat Z., Heymes C., Ohan J. et al. Expression of interleukin-10 in advanced human atherosclerotic plaques: relation to inducible nitric oxide synthase expression and cell death. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 611—6.
25. Erikssen G., Liestol K., Bjornholt J. V. et al. Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1614—20.
26. Ernst E., Koenig W. Fibrinogen and cardiovascular risk. *Vasc. Med.* 1997; 2: 115—25.
27. Folsom A.R., Wu K.K., Rosamond W.D. et al. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 1997; 96: 1102—8.
28. Danesh J., Collins R., Appleby P., Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leucocyte count with coronary heart disease. *J.A.M.A.* 1998; 279: 1477—82.
29. Lutay M.I., Golikova I.P., Slobodskoy V.A. Role of endothelial dysfunction and inflammation and dyslipidemia in atherogenesis. *Украинский кардиологический журнал*. 2007; 5: 37—47. (in Russian)
30. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В. et al. Systemic inflammation in the pathogenesis of the metabolic syndrome and

- related diseases. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2013; 2: 5—9. (in Russian)
31. Organov R.G., Zakirova N.E., Zakirova A.N. et al. Inflammatory reaction in acute coronary syndrome. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2007; 5: 15—9. (in Russian)
32. Chukaeva I.I., Bogova O.T., Korochkin I.M. et al. Myocardial infarction and inflammation. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2007; 4 (11): 19—23. (in Russian)
33. Arkhipova S.V., Zorin N.A., Yankin M.Yu. et al. The cytokine levels and acute phase reactants in myocardial infarction in men. *Klinicheskaya meditsina*. 2009; 2: 20—3. (in Russian)
34. Mezhirova N.M., Danilova V.V., Ovcharenko S.S. Pathophysiologi-

- cal and diagnostic aspects of systemic inflammatory response syndrome. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2011; 1(2): 32—3. (in Russian)
35. Gusev E.Yu., Yurchenko L.N., Chereshev V.A., Zotova N.V. Methodology of systemic inflammation study. *Citokiny i vospalenie*. 2008; 7(1): 15—23. (in Russian)
36. Frolov A.G., Nekrasov A.A., Kuznecov A.N. et al. Predictors of myocardial infarction and peculiarities of post-infarction remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2011; 4: 66—9. (in Russian)
37. Chan D., Leong L.N. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med*. 2010; 8: 34.

Поступила (received) 17.06.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.13-044.6-039.36-02:616.36-002-022.6

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Лопаткина Т.Н.¹, Стрижаков Л.А.¹, Танащук Е.Л.¹, Коньшева А.А.², Моисеев С.В.^{1,2}

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», 119991 Москва;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», 119991 Москва

Для корреспонденции: Стрижаков Леонид Александрович — д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии; e-mail: strizhakov76@mail.ru

Проанализированы данные отечественных и зарубежных авторов о взаимосвязи хронического гепатита С и атеросклероза. Рассмотрена роль хронического гепатита С как возможного фактора риска развития раннего атеросклероза даже у молодых больных хроническим гепатитом С, обусловленного свойствами вируса гепатита С, медиаторами воспаления и метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: хронический гепатит С; атеросклероз; сердечно-сосудистые осложнения.

Для цитирования: Клини. мед. 2015; 93 (2): 9—13.

THE INFLUENCE OF CHRONIC HEPATITIS C ON ATHEROSCLEROSIS PROGRESSION

Lopatkina T.N.¹, Strizhakov L.A.¹, Tanashchuk E.L.¹, Konysheva A.A.², Moiseev S.V.^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ²M.V. Lomonosov Moscow State University, Russia

Correspondence to: Leonid A. Strizhakov — ////////////////; e-mail: strizhakov76@mail.ru

We analysed the data of domestic and foreign authors on the relationship between hepatitis C and atherosclerosis. The possible role of the former condition as a risk factor of atherosclerosis even in very young patients is due to the properties of hepatitis C virus, mediators of inflammation, and metabolic disorders.

Key words: chronic hepatitis C; atherosclerosis; cardiovascular complications.

Citation: Klin. med. 2015; 93 (2): 9—13. (In Russian)

Возможная роль инфекции в развитии атеросклероза рассматривалась более 120 лет назад в работе А. Gilbert и G. Lion [1]. Введение инфекционных патогенов в аорту кролика вызывало развитие атеросклеротических изменений. В последние 10—15 лет обсуждается значение хронического гепатита С (ХГС) в прогрессировании атеросклероза [2—7] и подвергается сомнению точка зрения о том, что наличие вируса гепатита С (HCV) может снижать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности из-за благоприятного влияния на липидный спектр. Участие в патогенезе атеросклероза свойственно инфекциям, имеющим особый тропизм к клеткам сосудистой стенки. Например, *Chlamydia pneumoniae* способна инфицировать эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, в то время как цитомегаловирус и вирус простого герпеса способствуют участию моноцитов/макрофагов и

T-клеток в повреждении сосудов. HCV обладает особым тропизмом к клеткам сосудистой стенки, что, по-видимому, позволяет ему влиять на прогрессирование атеросклероза [8, 9].

В Японии проведено исследование частоты атеросклероза у 4784 человек в возрасте от 24 до 86 лет за период с 1994 по 2000 г. на основании изучения толщины комплекса интима — медиа сонных артерий [8]. Признаки атеросклероза в сонных артериях обнаружены у 1070 (22%) обследованных. При наличии атеросклеротических бляшек в сонных артериях HCV-инфекция выявлялась чаще (3,7%), чем у пациентов, у которых не было изменений в сонных артериях (1,7%). При многофакторном анализе наличие антител к HCV оказалось независимым фактором риска формирования атеросклеротических бляшек в сонных артериях ($p = 0,002$) и увеличения толщины комплекса интима — медиа со-