

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ СОСУДИСТОГО РУСЛА У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ КЛИНИКАХ

ЛИТВЯКОВ М.А.*, ЛИТВЯКОВ А.М.***, ШМАКОВ А.П.***

УЗ «Витебская областная детская клиническая больница», *

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,

кафедра госпитальной терапии, **

кафедра госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии***

Резюме. В обзоре представлена современная информация о влиянии воспаления при острых и хронических бактериальных и вирусных инфекциях на структурно-функциональные изменения сосудов и формирование проатероматозного статуса у взрослых и детей в терапевтической и хирургической клиниках. Обсуждаются современные представления об этиологии, патогенезе и диагностике осложнений атерогенных процессов, инициатором которых является инфекционный фактор. Библиографический справочник включает в себя 106 источников, изданных в основном за последние 15 лет.

Ключевые слова: атерогенез, перитониты, хламидийная инфекция, толщина комплекса интима-медиа, эндотелий-зависимое расслабление, дети.

Abstract. This paper reviews current information on the impact of inflammation in acute and chronic bacterial and viral infections on the structural and functional changes of blood vessels and the formation of proatheromatous status in children and adults at the therapeutic and surgical clinics. We discuss the current understanding of the etiology, pathogenesis and diagnosis of atherogenic processes complications initiated by an infectious factor. The bibliographic reference-book includes 106 sources issued mainly during the last 15 years.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной ограничения продолжительности жизни в экономически благополучных странах [1]. При наличии предрасполагающих обстоятельств атерогенные изменения сосудистого русла возникают уже в самый ранний, неонатальный период жизни человека. У новорожденных на аутопсии часто выявляются стенозирующие поражения коронарных артерий, морфологи-

чески идентичные атеросклеротическим поражениям и топографически соответствующие обычной локализации коронарных стенозов у взрослых больных ИБС [2]. Заболевание начинается клинически абсолютно латентно и практически у всех детей после трехлетнего возраста появляются депозиты липидов в интима артерий в виде жирных полос, количество и величина которых нарастает к восьми годам жизни, а в юношеском возрасте в коронарных артериях уже встречаются типичные для ИБС атеросклеротические бляшки [3].

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 22-4-37. Моб. тел.: +375 (29) 391-89-19 – Литвяков М.А.

В настоящее время разработан ряд эффективных неинвазивных методов диагностики наиболее ранних системных и фокальных атерогенных изменений сосудов, доступных в педиатрической практике. В первую очередь это основанное на ультразвуковой визуализации объективизация фокальных поражений артерий – атеросклеротических бляшек, оценка эндотелийзависимого расслабления (ЭЗР) плечевых артерий, определение толщины интимамедиального (ТИМ) слоя сонных артерий и/или брюшной аорты [4]. Комплексное использование инструментальных, биохимических и иммунологических методов позволило установить ряд закономерностей в развитии атеросклероза, в том числе и в детском возрасте.

Ранние, еще в младенческом возрасте, системные атероматозные изменения, в том числе и коронарных сосудов, оказались тесно связанными с семейной предрасположенностью к атеросклерозу и ИБС [7]. У детей в возрасте до 15 лет, в родительском анамнезе которых имелись сведения о ранних инфарктах миокарда, отмечается увеличение толщины интима-медиа (ТИМ) крупных артерий эластического типа независимо от присутствия патологических изменений липидного обмена, уровня аполипептинов [5]. Вместе с тем, как и у взрослой популяции, проатерогенные изменения сосудистой стенки у детей ассоциируются с увеличенным артериальным давлением [7], сниженным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), повышенным уровнем содержания триглицеридов (ТГ), инсулина, увеличением индекса инсулинрезистентности [8]. Тучные дети, по сравнению с детьми, имеющими нормальный вес, имеют увеличенную ТИМ сонных артерий [9]. Уменьшение массы тела вместе с нормализацией АД, уровня триглицеридов, инсулина, индекса инсулинрезистентности, с увеличением содержания холестерина ЛПВП приводит также и к уменьшению ТИМ артерий [10]. Как и у взрослых, табакокурение у детей ведет к выраженным проатерогенным изменениям функции эндотелия, снижению эластичности артериальной стенки [11].

Целью работы явилась оценка клинико-патогенетических особенностей формирова-

ния атеросклеротических поражений сосудистого русла у взрослых и детей при инфекционных заболеваниях в терапевтической и хирургических клиниках на современном этапе.

Ранний атеросклероз при острых инфекциях

Инициировать возникновение раннего атеросклероза у детей, в том числе и младенческого возраста, способны воспалительные процессы, вызываемые инфекционными заболеваниями [2]. При детских инфекциях в первую очередь существенно подавляется системная эндотелий-зависимая артериальная вазодилатация, что считается одним из наиболее ранних доклинических признаков развития атероматозных изменений [16]. Независимо от типа возбудителя, острые легочные, кишечные, мочеполовые инфекции у детей сопровождаются типичными для прогрессирующего атеросклероза биохимическими и иммунологическими нарушениями - подъемом уровня антител к окисленному ЛПНП (oxLDL), снижением уровня ЛПВП, увеличением ТИМ сонных артерий. Своевременное применение эффективных антибиотиков способствует меньшему увеличению ТИМ сонных артерий [17]. Высокий уровень такого проатерогенного статуса сохраняется не менее 3 месяцев после угасания инфекционного процесса. Острые вирусные респираторные инфекции усугубляют проатерогенные сосудистые нарушения, возникающее у детей больных сахарным диабетом I типа [19]. Весьма глубокие, но обратимые проатероматозные сдвиги в виде ухудшения ЭЗР артерий способны вызвать прививки вакцин против инфекционных заболеваний [20].

Кроме системных сосудистых сдвигов, проявляющихся такими изменениями, как снижение эндотелий-зависимой релаксации, увеличением ТИМ и ригидности стенки артерий, важное клиническое значение имеют фокальные поражения артерий – атеросклеротические бляшки, способные вызывать окклюзию артерий с последующим ишемическим повреждением жизненно важных органов. В формировании атеросклеротических бляшек важнейшее значение имеет инфекционный фактор. Имен-

но в бляшках, а не в прилежащих к ним тканях выявляются жизнеспособные возбудители, имеющие значение в патогенезе атеросклероза [37]. Фокальная артериопатия относится к наиболее типичным вариантам поражения артериального русла, ассоциированным с недавно перенесенными острыми респираторными заболеваниями у детей [18]. Иницируемое инфекцией фокальные поражения цервикальных или церебральных кровеносных сосудов способны вызывать у детей инсульты с тяжелыми мозговыми расстройствами [23]. Было замечено, что существенным предиктором возникновения фокальных артериопатий, способных вызывать артериальный ишемический инсульт, являются недавно перенесенные острые респираторные инфекции, тогда как сепсис менее вероятный фактор развития мозговых сосудистых катастроф [18]. Описаны случаи фокальной артериопатии у детей с инфекциями, вызванными вирусом ветряной оспы [24, 25], вирусом простого герпеса тип-1, вирусом Эпштейн-Барра и энтеровирусами [31]. Без специфического вирусологического тестирования вирус ветряной оспы может явиться незамеченной причиной возникновения патологии у детей [34]. У взрослых титры антител к вирусу простого герпеса коррелируют с вероятностью возникновения инсульта, острого коронарного синдрома, но не со степенью выраженности коронарного стеноза [38].

Хорошо изучено влияние дисметаболических процессов перенесенного гнойного перитонита на состояние эндотелия у 65 пациентов в возрасте от 27 до 55 лет. У 42-х (66%) были обнаружены атеросклеротические бляшки различных артерий, при этом только у 10 из них (23%) это были изолированные поражения артерий, и лишь у 8 субъектов (12%) показатель ТИМ был в пределах возрастной нормы. При исследовании эндотелийзависимого расслабления плечевой артерии было установлено снижение показателей в среднем на 32% ($p < 0,05$) по сравнению с нормальными значениями. Данные проатерогенные изменения были подтверждены и лабораторными маркерами. Результаты исследования уровня эндотоксинов в плазме крови обследованных пациентов превышали показатели нормы на 210-

335%, содержание высокочувствительного С-реактивного белка превосходили нормальные значения на 53-70%, количество циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови в 3,6 раза было выше по сравнению с показателями контрольной группы [39].

Ранний атеросклероз при хронических инфекциях

Острые мозговые, коронарные события возникают при острых инфекциях, тогда как хронические инфекции своими воспалительными стимулами способствуют обструктивным поражениям коронарных артерий [38]. И, если проатерогенные сосудистые сдвиги после излеченных острых инфекционных заболеваний и вакцинаций все же обратимы [17, 20], то хронические, клинически латентные инфекции способны формировать у детей устойчивый проатероматозный статус, в том числе с риском раннего формирования ИБС и неблагоприятным прогнозом во взрослом периоде жизни. Даже у «практически здоровых» детей с «беспричинно» повышенным уровнем С-реактивного протеина в крови имеет место стойкое возрастание ТИМ [21], что может свидетельствовать о формировании воспалительного проатерогенного статуса, который способен создавать клинически латентные персистирующие инфекции, в том числе и еще не идентифицированными бактериальными и вирусными патогенами.

Эпидемиологические исследования указывают на важную роль не только хронических бактериальных, но и вирусных инфекций в развитии и прогрессировании атеросклероза [40]. Установлена связь хронических вирусных инфекций с возникновением атеросклероза, в том числе и в детском возрасте. Атерогенные сдвиги - сниженная ЭЗР плечевых и увеличение ТИМ сонных артерий - развиваются у всех ВИЧ-инфицированных детей [22]. Накоплены доказательства прямого распространения к клеточным элементам сосудистой стенки цитомегаловирусов герпесвирусов, которые оказываются способными инфицировать эндотелиальные клетки, стимулировать накопление окисленных LDL в гладкомышечных клетках [43]. Воспалительные реакции, связанные с

длительным персистированием вирусов простого герпеса I и II типов, способствуют развитию атеросклероза, вызывая увеличение ТИМ сонных артерий, а обострения герпесвирусной инфекции являются существенным фактором риска инсульта [39]. Присутствие вируса простого герпеса в стенке коронарных сосудов выявляется у 43% умерших от инфаркта миокарда, тогда как у молодых людей, погибших травматической смертью только в 25% случаев. Если при использовании метода ISH-TSA (in situ hybridization with tyramide signal amplification), ДНК вируса простого герпеса у здоровых людей локализуется в ядрах эндотелиоцитов и интимальных клеток, то у погибших от инфаркта миокарда им инфицированы эндотелиальные, гладкомышечные клетки, а также лимфоциты, мигрирующие в стенку коронарных артерий, и макрофаги, окружающие очаги атероматоза [44]. При оценке присутствия антител к вирусу гепатита С (anti-HCV) и величины каротидной ТИМ установлена связь между инфицированностью и выраженностью атеросклеротического поражения артерий у больных сахарным диабетом II типа [45].

Важное этиологическое значение в формировании атеросклеротических поражений сосудов имеют хронические бактериальные инфекции [46, 47]. Существует мнение, что атероматозные бляшки могут играть роль своеобразного «сита», способного задерживать и концентрировать бактерии, проникающие в систему кровообращения и способные влиять на процессы локального атерогенеза [48]. В бляшках, извлекаемых прижизненно в процессе коронарной атерэктомии, обнаруживаются признаки присутствия жизнеспособных форм более чем 50 различных бактериальных разновидностей, включая такие широко распространенные микроорганизмы как стрептококки, стафилококки, различные грамм-негативные бактерии, в том числе *Proteus* и *Klebsiella*. Разнообразие бактериального присутствия в бляшках исключительно высокое. В бляшках, полученных от одного человека, можно обнаружить от 5 до 22 бактериальных видов [49].

При генетическом типировании методом широкодиапазонной ПЦР (Br-PCR) 16 S рДНК в атеросклеротических бляшках выявлен боль-

шой спектр различных популяций и субпопуляций микроорганизмов, обычно присутствующих в ротовой полости. В атероматозных бляшках у 17% молодых и 80% пожилых людей выявляются периодонтальные бактерии *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (A.a.), *Tannerella forsythensis*, *Eikenella corrodens*, *Prevotella intermedia*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mutans*, *Treponema denticola*. Среди них, чаще, почти в 20% случаев встречается *Streptococcus mutans* [50]. Периодонтит, будучи хроническим воспалительным процессом инфекционной природы, ассоциируется с риском развития и прогрессирования атеросклероза, способствуя нарушению функции эндотелия, увеличению ТИМ стенки артерий [33]. Из двух главных периодонтальных патогенов - *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Porphyromonas gingivalis*, только хроническая инфекция *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* вызывает IgA-иммунную реакцию, выраженность которой коррелирует со степенью коронарного стеноза [38]. Частота выявления в атеросклеротических бляшках ДНК общей совокупности бактерий и только периодонтопатических бактерий (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum-periodonticum-simiae*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Tannerella forsythia*) у больных периодонтитом оказалось равной: соответственно 94,9% и 92,3%. При отсутствии периодонтита - всего лишь 80,0% и 20,0%. Чаще выявлялись *Porphyromonas gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* и *Prevotella intermedia*. В 64,1% случаях атеросклеротические бляшки содержали две и более разновидности периодонтогенных возбудителей. Когда не удавалось идентифицировать хотя бы один вид периодонтальных микроорганизмов, обнаруживалась ДНК недифференцированных микроорганизмов [43]. Присутствие таких представителей, как: *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythe* обнаружено в коронарных артериях, но не во внутренней грудной артерии, для которой не типичен характерный для коронарных артерий стенозирующий

атеросклероз. В то же время проатерогенные *C. pneumoniae* и цитомегаловирус обнаруживаются и во внутренней грудной и в коронарных артериях [44]. Сравнительное исследование патогенных микробов, вызывающих периодонтит, таких, как *Actinobacillus actinomycescomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Parvimonas micra* (ранее назывался *Micromonas micros*), *Dialister pneumosintes*, *Campylobacter rectus* показало, что только присутствие *Prevotella intermedia* достоверно связано с риском развития атеросклеротического поражения коронарных артерий [45]. По другим данным, наиболее вероятным периодонтогенным возбудителем сердечно-сосудистой патологии следует считать *Streptococcus mutans* [46]. Полуколичественные исследования зафиксировали, что *Streptococcus mutans*, частота выявляемости которого составляет 74%, занимает 40% места в общем бактериальном присутствии в сердечных клапанах и 48% - в атеросклеротических бляшках, что значительно выше содержания всех других бактериальных разновидностей, включая связанных с периодонтитом. Бактериальный состав в атеросклеротических бляшках существенно отличается от периодонтального, но близок по присутствию разновидностей *Streptococcus mutans*, которые, наиболее вероятно, мигрируют в ткань сосудов непосредственно из полости рта [24].

Инфицирование *Helicobacter pylori* вызывает увеличение ТИМ артерий, увеличивает риски острого коронарного синдрома и инсульта [39]. В атеросклеротических бляшках коронарных артерий достаточно часто (21,4% случаев) обнаруживается ДНК *H. Pylori*. В таких случаях выявляются наибольшие уровни С-реактивного протеина и IL-6, измененный профиль липидов сыворотки крови, что, вероятно, является свидетельством важной роли этого патогена в поддержке воспалительного процесса, ассоциированного с развитием атеросклероза [37]. Оральная инфекция *H. Pylori* интенсифицирует экспериментальный атеросклероз у мышей, а активная иммунизация к Hsp60 или эрадикация *H. Pylori* антибиотиками способна уменьшать или предотвращать клеточную иммунную реакцию, ведущую к

развитию атеросклероза [18]. Но имеются также и данные, указывающие на несущественное значение *H. pylori* в патогенезе атеросклероза [19].

Сравнительное влияние хламидийной инфекции на проатероматозный статус

Chlamydia pneumoniae является ведущей причиной инфекций верхних дыхательных путей во всем мире. *Chlamydia pneumoniae* может участвовать в патогенезе атеросклероза, сохраняясь в инфицированных тканях длительное время, стимулируя хроническую воспалительную реакцию. *Chlamydia pneumoniae* систематически диссеминирует из легких через инфицированные мононуклеары периферической крови в артерии, где может инфицировать эндотелиальные, гладкомышечные клетки сосудов, моноциты/макрофаги и формировать воспалительную реакцию [32]. У клинически здоровых 11-летних детей, имеющих серопозитивность к антигенам *C. pneumoniae*, обнаруживалось увеличение ТИМ стенки брюшной аорты, но не сонных артерий, что указывает на вероятную роль клинически латентной, персистирующей респираторной хламидийной инфекции в формировании раннего, доклинического атеросклероза в детском возрасте [28]. Хламидийная инфекция также способна вызывать у детей тяжелые формы миоперикардита [24].

Если легочная инфекция *C. pneumoniae* относится к существенным факторам возникновения и прогрессирования атеросклероза, то убедительных данных о такой связи с мочеполовыми и глазными инфекциями не установлено. Также не имеется связи между инфицированием *Parachlamydia* и атеросклерозом [15]. Только *C. pneumoniae*, но не *C. trachomatis* или другие виды хламидий систематически обнаруживаются в атеросклеротических повреждениях сосудов у людей [16].

В сравнительных экспериментальных исследованиях респираторного инфицирования *C. pneumoniae* и *C. trachomatis* установлены существенные различия в формировании этими возбудителями легочного воспаления и атеросклеротических поражений. Интрана-

зальное заражение мышей человеческим биоваром *C. trachomatis* вызывало менее тяжелую, быстрее разрешающуюся, не склонную к генерализации или персистенции респираторную патологию, чем инфицирование *C. pneumoniae* [17]. После единичной инокуляции *C. trachomatis* мышам породы Swiss Webster, вызванные инфекцией воспалительные изменения в легких угасали в течение 2-х недель [18], тогда как заражение *C. pneumoniae* отмечалось у этой породы мышей более длительным легочным воспалением, продолжающимся в течение 60 дней [19]. Сходная динамика легочного поражения наблюдалась и у мышей, генетически дефектных по экспрессии рецепторов ApoE2/2. После инфицирования *C. trachomatis* умеренные легочные инфильтраты у таких предрасположенных к атеросклерозу мышей возникали на 3-й день и разрешались к концу 2-й недели [20], в то время как после прививки *C. pneumoniae* хламидийная ДНК обнаруживалась в легочной ткани в течение 16 недель [21]. Респираторное заражение мышей с генетическим дефектом экспрессии LDL-рецепторов штаммом *C. Trachomatis*, вызывающим пневмонит, так же, как и инфицирование *C. pneumoniae*, приводило к системному распространению микроорганизмов и появлению антигенов обоих видов хламидий в тканях аорты. Но только заражение *C. pneumoniae* ускоряло развития атеросклеротического поражения аорты, инициированного обогащенным холестерином пищевым рационом [22]. В отличие от *C. pneumoniae*, способной существенно ускорять формирование атеросклеротических бляшек у склонных к атеросклерозу аполипротеин Е-дефицитных (ApoE2/2) мышей [23], инфекционное поражение аорты *C. trachomatis* оказывалось умеренным, проходящим, не ускоряющим развитие атероматозных бляшек [24]. Таким образом, не только способность к перемещению из первичного очага инфекции в легкие и заражению тканей аорты, что ранее считалось специфическим, имеющим непосредственное отношение к атерогенезу свойством *C. pneumoniae*, но и другие, возможно, уникальные биологические особенности определяют проатерогенное влияние именно этой разновидности хламидий, особен-

но ярко проявляющееся в условиях атерогенной дислипидемии [31].

Обе разновидности хламидий после инфицирования дыхательной системы и системной диссеминации оказывались способными вызывать периваскулярную моноклеарную инфильтрацию артерий, инициировать развитие фиброза миокарда, дилатационной кардиомиопатии у мышей, находящихся на пищевом рационе с обычным содержанием холестерина [32, 38]. Описаны и клинические случаи формирования эндокардита, вызванного *C. pneumoniae* [25] и *C. trachomatis* [26]. Хотя *C. trachomatis* и *C. pneumoniae* экспрессируют гомологичные пептиды, способные в экспериментах на мышцах индуцировать образование аутоантител к тяжелой цепи миозина миокардиоцитов, что вследствие молекулярной мимикрии может вызывать аутоиммунное воспаление в миокарде, *C. trachomatis* при системном распространении инфекции у мышей индуцирует более выраженный и тяжелый миокардит, чем *C. pneumoniae* [27]. У почти 40% мышей с легочной инфекцией штаммом MoPn *C. trachomatis* возникали фиброзные изменения в миокарде и у 20% - миокардиопатия, что дает основания отнести системную диссеминацию именно *C. trachomatis* к одному из этиологических факторов развития кардиомиопатии у человека. Опубликованы клинические сообщения о связи дилатационной кардиомиопатии с инфекцией *C. trachomatis* [28]. У дефектных по отсутствию гена, экспрессирующего интерферон-гамма, мышей породы C57BL/6, но не у дикого типа мышей, после инфицирования респираторного тракта легочным штаммом *C. trachomatis* возникает наиболее выраженный и длительно остро протекающий эндокардит и панкардит с вегетациями на аортальных клапанах, интерстициальной и перикардиальной воспалительной клеточной инфильтрацией, ростом микроорганизмов в сердце, при отсутствии признаков формирования в очаге воспаления фиброзной ткани и тенденции к спонтанному излечению [29]. Экспериментальные данные свидетельствуют о важной, возможно, ведущей роли ИФН-гамма в контроле над хламидийной инфекцией и участии этого цитокина в процессе формирования кардиального и

сосудистого фиброза. Эти результаты подтверждали известные факты критической роли ИФН-гамма как фактора местной защиты при легочных и генитальных инфекциях у человека и животных. Клиническими исследованиями показано, что у больных с наиболее тяжелыми и серьезными осложнениями глазной инфекции *C. trachomatis* имели место наиболее низкие уровни экспрессии ИФН-гамма мононуклеарными клетками периферической крови [30]. В экспериментах *in vivo* на мышях добавление экзогенного ИФН-гамма подавляло инфекцию *C. trachomatis*, тогда как нейтрализация эндогенного ИФН-гамма моноклональными антителами к ИФН-гамма способствовала диссеминации этого возбудителя [36, 37].

Таким образом, существуют экспериментальные и клинические данные о том, что *C. trachomatis* является более серьезным индуктором воспалительного процесса в миокарде, бактериального эндокардита, гранулематозного васкулита [32], тогда как *C. pneumoniae* отличается уникальной среди других видов хламидий способностью инициировать и/или усугублять системное атеросклеротическое поражение артериальных сосудов в первую очередь в условиях проатерогенных изменений метаболизма липидов [31]. У курящих обнаружено ДНК *C. pneumoniae* в атеросклеротических бляшках в 96% случаев, тогда как у некурящих - только в 36% [40].

Роль микоплазменной инфекции в развитии атеросклероза

Несмотря на широкое распространение в человеческой популяции сапрофитных и патогенных микоплазм, их роль в патогенезе атеросклероза изучена еще недостаточно. Микоплазма обладает выраженным иммуномодулирующим эффектом, влияет на активность воспаления, может способствовать размножению и увеличению патогенности других инфекционных агентов, в том числе имеющих отношение к патогенезу атеросклероза [32]. Уникальная отличительная особенность микоплазмы среди прокариот - наличие цитоплазматической мембраны при отсутствии внешней бактериальной стенки и, что особенно важно, это

потребность в холестерине для выживания, потому что их мембрана построена из него [33]. Именно этой особенностью можно объяснить, почему большое число *Mycoplasma pneumoniae* обнаруживается в липидном ядре атеросклеротической бляшки. Эти микроорганизмы, возможно, ответственны за окисление липидов в атеросклеротической бляшке и гибель макрофагов [34]. Диета, богатая холестерином, может способствовать избыточному размножению и распространению в организме микоплазм, в том числе и патогенных. Экспериментальные исследования показали, что инфицирование *Mycoplasma pneumoniae* способно вызывать усугубление экспериментального атеросклероза, индуцированного обогащенным холестерином пищевым рационом у C57BL/6 *apoE* генетически дефектных мышей [35]. Микоплазмы присутствуют главным образом в разорванных и тромбированных атероматозных бляшках, в меньшей степени - в устойчивых атеросклеротических бляшках. Наибольшее количество *Mycoplasma pneumoniae* находилось в нестабильных сегментах атероматозной бляшки, везде, где в некротическом ядре присутствовал жировой материал [36]. *M. pneumoniae* обнаружена в интима пораженных атеросклерозом артерий в ассоциации с элементарными ее телами [37]. Экспериментальные исследования [38] продемонстрировали, что инфицирование только одной *Mycoplasma pneumoniae* не вызывает развития экспериментального атеросклероза у кроликов, а необходима именно ассоциация с *Chlamydia pneumoniae* этому патогену для возникновения неустойчивости атеросклеротической бляшки [39]. Наиболее выраженный проатерогенный эффект, воспалительные изменения в адвентиции артерий вызывало сочетанное инфицирование *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* [40]. Но, хотя они всегда присутствуют совместно в ранних атеромах, большее соотношение антигенов микоплазма/хламидия коррелирует с меньшей выраженностью воспаления и большей стабильностью атеросклеротической бляшки [41]. Есть также данные о несущественной роли, которую играют микоплазмы в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов [49].

Кроме внутриклеточного персистирования в гладкомышечных клетках, эндотелиоцитах, мононуклеарах периферической крови, в атеросклеротических бляшках могут формироваться функциональные бактериальные биопленки или биофильмы (biofilms) внеклеточно персистирующих бактерий [42]. Биофильм является сборкой (ансамблем) микробных клеток, связанных с поверхностью матричным полисахаридным материалом. Биофильм-ассоциированные микроорганизмы отличаются от их планктонических копий (живущих вне бактериальных ассоциаций) особенностями генной транскрипции, нутритивных потребностей, секреторных протеиновых продуктов, скоростью репродукции, но, в первую очередь, способностью к адгезии к поверхностям. Бактерии, ассоциированные в биофильм, обладают значительно более высокой стойкостью к неблагоприятным воздействиям внешней среды по сравнению с их планктоническими (свободными) копиями. Биофильмические бактерии способны выдерживать почти 1000-кратное превышение концентрации антибиотиков, приводящее к гибели свободные копии этих же микроорганизмов. Именно такие уникальные особенности биофильма могут объяснять недостаточную эффективность антибиотиков в клинических исследованиях по эрадикации хронических проатерогенных инфекций [43], биофильмические формы которых могут представлять собой персистирующий источник антигенемии, поддерживающей воспалительный статус [44] множеством живущих бактериальных отпечатков [37].

Многие из механизмов вовлечения в хронический воспалительный процесс, которым является атеросклероз, относятся к тем же клеточным реакциям, которые являются «ведущими» в защите от микробного вторжения [45, 46]. Противостояние бактериальным патогенам базируется на врожденной иммунной системе, кодирующей более 100 рецепторов распознавания патогенов, предназначенной для распознавания высоко консервативных (сохраненных) патоген-ассоциированных молекулярных образов. Эти рецепторы включают эффекторные механизмы фагоцитоза и внешние стимулы оповещения адаптивной иммунной системы,

обеспечиваемой В-клетками памяти и Т-клетками. В патогенезе сосудистого атеросклероза имеет значение то обстоятельство, что рецепторы распознают «неоантигены» через процесс молекулярной мимикрии. Есть по крайней мере 4 кандидата в неоантигены, вовлеченные в атеросклеротический процесс [47]. Это белки теплового шока, β 2-glycoprotein-I, и, особенно, окисленные липопротеиды низкой плотности (LDL) и связанные фосфолипиды. Окисленные LDL и фосфолипиды стимулируют экспрессию натуральных IgM антител, таких, как EO6 и других секреторных рецепторов, таких, как С-реактивный протеин, который идентифицирован как маркер и медиатор хронического воспаления при атеросклерозе. Важное значение имеет специальная группа PRRs известная как скавенджер рецепторы (CD36), которые присутствуют у моноцитов, макрофагов, нейтрофилов и обеспечивают поглощение окисленных LDL и генерацию пенистых клеток – классических клеточных элементов атеросклеротической бляшки [48]. Третьей группой рецепторов, играющей важную роль в патогенезе атеросклероза, являются Toll-like рецепторы (TLRs). Эти трансмембранные сигнальные рецепторы высоко экспрессированы у профессиональных антиген-презентирующих клеток, эндотелиальных клеток и фагоцитирующих натуральных киллеров. TLRs распознают окисленные LDL в клеточной стенке грамположительных микроорганизмов, флагеллин, а также остатки бактериальной и вирусной ДНК и РНК. Специфические рецепторы, такие, как TLR4, активируются, обычно, микробными лигандами, такими, как липополисахариды и HSP 60 [49]. Липополисахариды являются мощными ингибиторами семьи KLP-2 транскрипционных факторов, играющих атеропротективную роль по отношению к эндотелию [50]. TLR-сигнализация ведет к усиленной продукции ИЛ-1 β и ИЛ-8, что ведет к повышенной экспрессии молекул адгезии (сосудистых клеток/моноцитарного хемоаттрактанта протеина-1 (vascular cell adhesion molecule/monocyte chemoattractant protein-1)), а также усиленной продукции ИФН- γ натуральными киллерами, ведущими к активации макрофагов [37].

Заключение

Таким образом, в детской практике обязательно следует учитывать вероятность серьезных сердечно-сосудистых и церебральных осложнений, обусловленных атероматозным статусом, формирующимся при инфекциях, в том числе и в хирургической клинике. В литературе встречаются данные о влиянии условно-патогенной флоры острого гнойно-воспалительного процесса брюшной полости на состояние артериальной стенки у взрослых, однако у детей подобных исследований не проводилось. Доступными, современными и эффективными методами диагностики ранних проатерогенных васкулопатий являются измерение толщины интима-медиа артерий и определение поток-зависимой постишемической вазодилатации плечевой артерии ультразвуковым методом [36], в сочетании с количественной оценкой содержания С-реактивного протеина, СОЭ и других показателей воспаления и обмена липидов.

Для уменьшения возможных проатерогенных сдвигов у детей с инфекционными процессами следует проводить рациональную антибактериальную терапию, обращать внимание на ограничение жировой нагрузки, способствующей нарушению липидного обмена и исключать «углеводные удары» - одномоментное употребление большого количества легко усваиваемых углеводов, вызывающее адекватный выброс в кровь инсулина.

Литература

- Kochanek, K.D. Deaths: preliminary data for 2002 / K.D. Kochanek, B.L. Smith // *Natl Vital Stat Rep.* – 2004. – Vol. 52. – P. 1–47.
- Pesonen, E. Coronary wall thickening in children. An analysis of the factors associated with the growth of arterial layers / E. Pesonen // *Atherosclerosis.* – 1974. – Vol. 20. – P. 173–187.
- McGill H. Jr. The pathogenesis of atherosclerosis / McGill H. Jr. // *Clin Chem.* – 1988. – Vol. 34. – P. 33–39.
- Intimal thickening of the coronary arteries in infants in relation to family history of coronary artery disease / J. Kaprio [et al.] // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87. – P. 1960–1968.
- Early increase of carotid intima-media thickness in children with parental history of premature myocardial infarction / S. Barra [et al.] // *Heart.* – 2009. – Vol. 95. – P. 642–645.
- Arterial intima-media thickening and endothelial dysfunction in obese Chinese children / Zhu W. [et al.] // *Eur J Pediatr.* – 2005. – Vol. 164. – P. 337–344.
- Intima-media thickness and arterial elasticity in hypertensive children: controlled study / M. Litwin [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 767–774.
- Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes / M.J. Jdrvisalo [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1750–1755.
- Decreased Aortic Elasticity in Healthy 11-Year-Old Children Exposed to Tobacco Smoke / K. Kallio [et al.] // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 123. – N 2. – P. 267–273.
- Endothelial Dysfunction in Childhood Infection / M. Charakida [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 1660–1665.
- Acute infections in children are accompanied by oxidative modification of LDL and decrease of HDL cholesterol, and are followed by thickening of carotid intima-media / P. Liuba [et al.] // *European Heart Journal.* – 2003. – Vol. 24, N. 6. – P. 515–521.
- Acute respiratory viral infections aggravate arterial endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes / E. Aburawi [et al.] // *Diabetes care.* – 2004. – Vol. 27, N 11. – P. 2733–2735.
- Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans / A.D. Hingorani [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 994–999.
- Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children / M.J. Jdrvisalo [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 1323–1328.
- Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children: impact of disease and antiretroviral therapy / M. Charakida [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 103–109.
- Hung, P.Y. Acute hemiplegia associated with herpes zoster infection in children: report of one case / P.Y. Hung, W.T. Lee, Y.Z. Shen // *Pediatr Neurol.* – 2000. – Vol. 23. – P. 345–348.
- Early and late onset manifestations of cerebral vasculitis related to varicella zoster / M.G. Hausler [et al.] // *Neuropediatrics.* – 1998. – Vol. 29. – P. 202–207.
- Giacchino, R. Decline in mortality with varicella vaccination / R. Giacchino, G. Losurdo, E. Castagnola // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1819.
- Infections as a stimulus for coronary occlusion, obstruction, or acute coronary syndromes / E. Pesonen [et al.] // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease.* – 2009. – Vol. 3, N 6. – P. 447–454.
- Дисфункция эндотелия при липидном дистрессе – синдроме и десметаболических последствиях перитонита. Русский Медицинский Журнал №14 от 26 июня 2009 г. / В.С. Савельев [et al.]. – М., 2009. – С. 5–10.
- Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic carotid artery plaques: high prevalence among heavy smokers / N. Dobrilovic [et al.] // *Am Surg.* – 2001. – Vol. 67. – P.

- 589–593
22. Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus, and herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery / B. Chiu [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 2144–2148.
 23. Kotronias, D. Herpes simplex virus as a determinant risk factor for coronary artery atherosclerosis and myocardial infarction / D. Kotronias, N. Kapranos // *In Vivo*. – 2005. – Vol. 19, N 2. – P. 351–357
 24. Detection of bacterial DNA in atheromatous plaques by quantitative PCR / E. Kozarov [et al.] // *Microbes Infect.* – 2006. – Vol. 8, N 3. – P. 687–693.
 25. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis / I.Z. Mustapha [et al.] // *J Periodontol.* – 2007. – Vol. 78, N 12. – P. 2289–2302.
 26. Tonetti, M.S. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials / M.S. Tonetti // *J Clin Periodontol.* – 2009. – Vol. 36. – Suppl. 10. – P. 15–19.
 27. Periodontal microbiota in patients with coronary artery disease measured by real-time polymerase chain reaction: a case-control study / C. Nonnenmacher [et al.] // *J Periodontol.* – 2007. – Vol. 78, – N 9. – P. 1724–1730.
 28. Detection of cariogenic *Streptococcus mutans* in extirpated heart valve and atheromatous plaque specimens / K. Nakano [et al.] // *J Clin Microbiol.* – 2006. – Vol. 44, N 9. – P. 3313–3317; 50.
 29. Detection of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* DNA in human coronary arteries and evaluation of the results with serologic evidence of inflammation / A.K. Adiloglu [et al.] // *Saudi Med J.* – 2005. – Vol. 26, N 7. – P. 1068–1074.
 30. Regulation of cellular immunity prevents *Helicobacter pylori*-induced atherosclerosis / K. Yokota [et al.] // *Lupus*. – 2009. – Vol. 18, N 13. – P. 1154–11680.
 31. Investigation of *Chlamydia pneumoniae* DNA, chlamydial lipopolysaccharide antigens, and *Helicobacter pylori* DNA in atherosclerotic plaques of patients with aortoiliac occlusive disease / I. Kaklikkaya [et al.] // *Cardiovasc Pathol.* – 2006. – Vol. 15, N 2. – P. 105–109.
 32. *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis: current state and future perspectives / R. Sessa [et al.] // *Int J Immunopathol Pharmacol.* – 2009. – Vol. 22, N 1. – P. 9–14.
 33. *Chlamydia pneumoniae* myopericarditis in a child / M. Suesaowalak [et al.] // *Pediatr Cardiol.* – 2009. – Vol. 30, N 3. – P. 336–339.
 34. Kern, J.M. Molecular pathogenesis of chronic *Chlamydia pneumoniae* infection: a brief overview / J.M. Kern, V. Maass, M. Maass // *Clin Microbiol Infect.* – 2009. – Vol. 15, N 1. – P. 36–41.
 35. No association between *Parachlamydia* infection and atherosclerosis / F. Auderset [et al.] // *FEMS Immunol Med Microbiol.* – 2009. – Vol. 55, N 2. – P. 237–239.
 36. Kuo, C.C. A mouse model of *Chlamydia trachomatis* pneumonitis / Kuo C.C., W.J. Chen // *J. Infect. Dis.* – 1980. – Vol. 141. – P. 198–202.
 37. Hirono, S. Dissemination of *Chlamydia pneumoniae* to the vessel wall in atherosclerosis / S. Hirono, G.N. Pierce // *Mol Cell Biochem.* – 2003. – Vol. 246, N 1–2. – P. 91–95.
 38. *Chlamydia pneumoniae* induces inflammatory changes in the heart and aorta of normocholesterolemic C57BL/6J mice / E. Blessing [et al.] // *Infection and immunity.* – 2000. – Vol. 68. – P. 4765–4768.
 39. Influence of Clarithromycin on Early Atherosclerotic Lesions after *Chlamydia pneumoniae* Infection in a Rabbit Model / I.W. Fong [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2002. – Vol. 46, N 8. – P. 2321–2326.
 40. Fan, Y. *Chlamydia trachomatis* (mouse pneumonitis strain) induces cardiovascular pathology following respiratory tract infection / Y. Fan, S. Wang, X. Yang // *Infection and Immunity.* – 1999. – Vol. 67, N 11. – P. 6145–6151.
 41. Infective endocarditis probably due to *Chlamydia pneumoniae* (TWAR strain) / D. Dumont [et al.] // *Presse Med.* – 1990. – Vol. 19. – P. 1054.
 42. Countrywide epidemics of *Chlamydia pneumoniae*, strain TWAR, in Scandinavia, 1981–1983 / J.T. Grayston [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1989. – Vol. 159. – P. 1111–1114.
 43. Culture-negative endocarditis probably due to *Chlamydia pneumoniae* / T.J. Marrie [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1990. – Vol. 161. – P. 127–112.
 44. *Chlamydia trachomatis* endocarditis / J.M. Van der Bel-Kahn [et al.] // *Am. Heart J.* – 1978. – Vol. 95. – P. 627–636.
 45. *Chlamydia* infections and heart disease linked through antigenic mimicry / K. Bachmaier [et al.] // *Science.* – 1999. – Vol. 283. – P. 1335–1339.
 46. De novo induction of atherosclerosis by *C. pneumoniae* in a rabbit model / I.W. Fong [et al.] // *Infection and Immunity.* – 1999. – Vol. 67. – P. 6048–6055.
 47. Co-infection ratios versus inflammation, growth factors and progression of early atheromas / M.L. Higuchi [et al.] // *APMIS.* – 2006. – Vol. 114. – Is. 5. – P. 338–344.
 48. Donlan, R. M. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms / R. M. Donlan, J. W. Costerton // *Clin Microbiol Rev.* – 2002. – Vol. 15. – P. 167–193.
 49. Wick, G. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis / G. Wick, M. Knoflach, Q. Xu // *Annu Rev Immunol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 361–403.
 50. Hirschfield, G.M. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule / G.M. Hirschfield, M.B. Pepys // *Q J Med.* – 2003. – Vol. 96. – P. 793–807.

Поступила 09.07.2012 г.

Принята в печать 05.09.2012 г.