

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.13-004.6:616.523

DOI: 10.15275/kreatkard.2015.02.05

Вирусы герпеса человека и атеросклероз. Современный взгляд

*Е.А. Никитская¹, Е.В. Марюхнич¹, П.П. Саввинова¹, Н.В. Пинегина¹,
А.В. Шпектор¹, Е.Ю. Васильева¹, Л.Б. Марголис²*

¹Кафедра кардиологии ФПДО ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава РФ; Делегатская ул., 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация;

²Национальный институт детского здоровья и развития человека имени Юнис Кеннеди Шрайвер; Сентэр Драйв, 31, Бетесда, США

Никитская Елизавета Андреевна, аспирант, лаборант, e-mail: lizaveta2001@mail.ru;

Марюхнич Елена Викторовна, лаборант;

Саввинова Полина Павловна, лаборант;

Пинегина Наталья Викторовна, лаборант;

Шпектор Александр Вадимович, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой;

Васильева Елена Юрьевна, доктор мед. наук, профессор;

Марголис Леонид Борисович, доктор биол. наук, профессор, руководитель отдела

Атеросклероз представляет собой сложный процесс, включающий взаимодействие различных генетических, метаболических факторов, характеризующийся также привлечением большого количества разнообразных типов клеток. Причины дестабилизации атеросклеротической бляшки являются предметом исследования многих ученых. Предположение о взаимосвязи между вирусами герпеса и атеросклерозом было высказано еще в XIX в. Однако результаты большинства исследований, посвященных выявлению герпесвирусных инфекций в артериях с признаками атеросклероза или без них и попыткам определения герпесвирусной ДНК в атеросклеротических бляшках, противоречивы. По данным одних авторов, связь между атеросклерозом и герпесвирусной инфекцией есть, по другим данным — подобной связи не существует. Также удивительно разнообразен процент встречаемости герпесвирусов при атеросклерозе — от 0 до 100% в различных исследованиях. Требуются дальнейшие исследования для получения более конкретных результатов, позволяющих ответить на вопрос о взаимосвязи герпесвирусной инфекции с атеросклерозом. То есть необходима оценка активности/латентности, а также определение герпесвирусов не только в тканях, но и в крови тех же больных и использование сразу нескольких способов их детекции, что помогло бы окончательно и более детально ответить на вопрос о взаимосвязи вирусов герпеса с атеросклерозом.

Ключевые слова: атеросклероз; ишемическая болезнь сердца; вирусы герпеса человека; полимеразная цепная реакция.

Human herpesviruses and atherosclerosis. Modern point of view

*E.A. Nikitskaya¹, E.V. Maryukhnich¹, P.P. Savvinova¹, N.V. Pinegina¹, A.V. Shpektor¹,
E. Yu. Vasilieva¹, L.B. Margolis²*

¹Cardiology Chair for Post-Diploma Education Faculty of A.I. Evdokimov Moscow State Medical-Stomatological University of Ministry of Health of the Russian Federation; Delegatskaya ulitsa, 20, stroenie 1, Moscow, 127473, Russian Federation;

²The Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development; Center Drive, Building 31, Bethesda, United States

Nikitskaya Elizaveta Andreevna, Postgraduate, Assistant, e-mail: lizaveta2001@mail.ru;
Maryukhnich Elena Viktorovna, Assistant;
Savvinova Polina Pavlovna, Assistant;
Pinegina Natal'ya Viktorovna, Assistant;
Shpektor Aleksandr Vadimovich, MD, DM, Professor, Chief of Chair;
Vasilieva Elena Yur'evna, MD, DM, Professor;
Margolis Leonid Borisovich, Doctor of Biological Sciences, Professor, Chief of Department

Atherosclerosis is a complicated process, involving genetic and metabolic factors, associated with the interactions between cells of many different types. Mechanisms of plaque destabilization are still not clear and require new investigations. Connections between human herpes viruses (HHV) and atherosclerosis were suggested in 19th century. However, in spite of many studies on the do not know whether HHV play a role in atherosclerosis development and progression since the results of these studies are highly controversial. According to some studies the relations between HHV infection and atherosclerosis exist, but other studies do not confirm this result. Also, controversial data were published on the prevalence of HHV in atherosclerosis: this prevalence varied 0 to 100%. No doubt that we need further investigations that include determination of the latency/activity of HHV not only in tissue but also in blood of the patients with atherosclerosis.

Key words: atherosclerosis; coronary artery disease; human herpesviruses; polymerase chain reaction.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время являются главной причиной смерти в промышленно развитых странах и, как ожидается, эта ситуация может сохраниться к 2020 г. [1]. Атеросклеротическое поражение артерий характерно как для острого коронарного синдрома, так и для стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) или заболеваний периферических артерий [2]. Причины дестабилизации атеросклеротической бляшки, приводящие к возникновению таких клинических проявлений атеросклероза, как острый коронарный синдром (ОКС) или ишемический инсульт, до конца не ясны и до сих пор активно обсуждаются учеными [3].

Согласно доминировавшей в литературе на протяжении долгого времени липидно-инfiltrативной теории, возникновение и прогрессирование атеросклероза связано с активацией хронического воспаления, а развитие атеросклеротической бляшки является реакцией человеческого организма на отложение в сосудистой стенке инородной для него субстанции — модифицированных липопротеинов [4]. В последние десятилетия в дополнение к липидно-инfiltrативной теории атерогенеза добавилась воспалительная теория, описывающая активацию Т-лимфоцитов после их кон-

такта с антиген-презентирующими клетками (макрофагами, дендритными или эндотелиальными клетками), несущими антигены, ассоциированные с комплексами гистосовместимости [5]. Активированные Т-клетки могут секретировать огромные количества цитокинов, которые модулируют атерогенез. F. Crea и многие другие авторы показали, что именно активированные лимфоциты могут играть важную роль, приводя к разрыву бляшки или развитию эрозий на ее поверхности, что, в свою очередь, может служить причиной для таких осложнений атеросклероза, как острый инфаркт миокарда (ОИМ) или острое нарушение мозгового кровообращения [6].

Еще в XIX в. A. Gilbert, G. Lion предположили, что инфекционные агенты могут играть роль в процессе иницирования атеросклероза [7]. В 1990-х годах в атеросклеротических бляшках была обнаружена *Chlamydia pneumoniae*. В настоящее время существует большой список инфекций, либо ассоциированных с развитием атеросклероза, либо повышающих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний: *Chlamydia pneumoniae*, *Porphyromonas gingivalis*, *Helicobacter pylori*, вирусы гепатита, вирус гриппа А, вирус иммунодефицита человека и многие другие инфекционные агенты [8–11]. Большое внимание в этом списке уделяется вирусам герпеса человека

(ВГЧ), связь которых с атеросклерозом является предметом данного обзора.

Краткая характеристика вирусов герпеса человека

Семейство герпесвирусов *Herpesviridae* состоит из трех подсемейств: альфагерпесвирусы, бетагерпесвирусы и гаммагерпесвирусы. В настоящее время описано 8 типов вирусов герпеса, патогенных для человека [12]. Краткая характеристика этих типов ВГЧ представлена в таблице [13–16].

Герпесвирусы и атеросклероз. История вопроса

Предположение о возможной связи герпесвирусной инфекции и атеросклеротического повреждения артерий возникло еще в конце 1970-х годов, когда у кур с болезнью Марека (нейролимфоматозом птиц) при микроскопии артерий было выявлено поражение, напоминающее атеросклероз [17]. Это наблюдение и ряд других клинических исследований позволили предположить, что герпесвирусы могут инициировать или усугублять течение ИБС. Вирусы герпеса человека после инфицирования могут длительное время оставаться в латентном состоянии, что соответствует медленному развитию атеросклероза. Затем они могут реактивироваться под воздействием различных факторов и в ответ на активацию снова подавляться иммунной системой человека [18]. Это усложняет установление возможной зависимости между герпесвирусной инфекцией и развитием атеросклероза. Тем не менее на такую зависимость, в частности, указывают данные, согласно которым у пациентов после трансплантации сердца или ангиопластики с доказанным присутствием герпесвирусной инфекции отмечалось ускорение прогрессирования атеросклероза (в том числе быстрое образование рестенозов после ангиопластики). В других работах были выявлены нуклеиновые кислоты герпесвирусов непосредственно в стенках пораженных атеросклерозом сосудов [19].

Взаимосвязь между отдельными типами вирусов герпеса и атеросклерозом

Наиболее изученными в человеческой популяции являются ВГЧ 1-го и 2-го типов, а также цитомегаловирус (ЦМВ), и многие исследователи предполагают, что именно они связаны с атеросклерозом. Это предположение согласуется с тем, что указанные типы ВГЧ могут инфицировать эндотелиальные и гладкомышечные клетки, играющие ключевую роль в развитии атеросклероза. J. DuRose и соавт. впервые в экспериментальной модели кровотока показали, что малое напряжение сдвига способствует инфицированию человеческих эндотелиальных клеток ЦМВ и развитию атеросклероза [20]. Однако напряжение сдвига способствует развитию атеросклероза и изменению проницаемости сосудистой стенки и само по себе, поэтому вклад цитомегаловирусной инфекции в данном случае не вполне очевиден.

Многие исследователи пытались установить связь атеросклероза с герпесвирусной инфекцией, сравнивая частоту встречаемости вирусной ДНК в атеросклеротически измененных и нормальных стенках артерий. Еще в 1994 г. J.L. Melnick, С. Ну при сравнении атеросклеротически измененных артерий и артерий, не вовлеченных в процесс атеросклероза, не выявили достоверных различий во встречаемости ЦМВ ДНК при исследовании образцов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [21]. Напротив, Y. Shi, O. Tokunaga обнаружили, что ЦМВ чаще выявлялся в участках с атеросклерозом по сравнению с контрольными: 40% против 4 соответственно [22]. С этими результатами согласуются данные P.W. Radke, S. Merkelbach-Bruse, которые выявили ЦМВ ДНК в 30% образцов артерий с атеросклерозом у 53 пациентов с ИБС [23]. С другой стороны, D. Virok и соавт. не обнаружили корреляции между наличием ДНК ЦМВ и структурой атеросклеротических бляшек в сонных артериях. Цитомегаловирусная инфекция ДНК была выявлена лишь

Характеристика ВГЧ по типам и заболевания человека, вызываемые или ассоциированные с герпесвирусными инфекциями

Род вирусов	Вид вируса	Вызываемая болезнь
<i>Альфагерпесвирусы</i>		
Симплекс-вирусы	Вирус простого герпеса 1-го типа (ВГЧ 1-го типа)	Оральный (герпетический стоматит, губной герпес) и, реже, генитальный герпес, а также офтальмогерпес, герпетические менингоэнцефалиты, пневмониты, ганглиониты, аутоиммунные поражения нервной системы. Вирус тропен к эпителиальным, эндотелиальным и гладкомышечным клеткам
Вариоцелловирусы	Вирус простого герпеса 2-го типа (ВГЧ 2-го типа)	Оральный, но чаще генитальный герпес, неонатальный герпес. Вирус также тропен к эпителиальным клеткам, эндотелиальным и гладкомышечным клеткам
	Вирус ветряной оспы (ВГЧ 3-го типа)	Ветряная оспа (<i>varicella</i>), опоясывающий лишай (<i>zoster</i>), а также ганглиониты, полинейропатия Гийена–Барре. Вирус тропен к эпителиальным клеткам, эндотелию
<i>Бетагерпесвирусы</i>		
Цитомегаловирусы	Цитомегаловирус человека (ЦМВ или ВГЧ 5-го типа)	Врожденные поражения ЦНС, ретинопатии, сиаладениты. При генерализации ЦМВ-инфекции: цитомегаловирусный гепатит, цитомегаловирусный пневмонит; цитомегалия при иммунодефиците и у больных после трансплантации органов; мононуклеозный синдром; ретинит, колит или нейроинфекции при СПИДе, а также демиелинизирующие заболевания нервной системы. Вирус тропен к гемопозитическим, эпителиальным, эндотелиальным, гладкомышечным клеткам и фибробластам
Розеоловирусы	Розеоловирус 6-го типа (ВГЧ 6-го типа), субтипы ВГЧ 6А и 6В	Острые поражения кожи у детей (<i>roseola infantum</i>) или экзантема. Вирус тропен к CD4+ клеткам, клеткам миелоидного ряда
	Розеоловирус 7-го типа (ВГЧ 7-го типа)	Является вероятной причиной синдрома хронической усталости, а также может вызывать лимфопролиферативные заболевания. Часто сосуществует с вирусом герпеса 6-го типа. Тропен к Т- и В-лимфоцитам
<i>Гаммагерпесвирусы</i>		
Лимфокриптовирусы	Вирус Эпштейна–Барр (ВГЧ 4-го типа)	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, лимфомы ЦНС у больных с иммунодефицитным синдромом, посттрансплантанный лимфопролиферативный синдром, назофарингеальная карцинома, волосистая лейкоплакия языка, возможно также синдром хронической усталости, кроме того, гипоталамический синдром, аутоиммунные процессы, поражения эндокринных органов. Тропен к Т- и В-лимфоцитам, эпителиальным и гладкомышечным клеткам
Радиовирусы	Герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши (ВГЧ 8-го типа)	Саркома Капоши у ВИЧ-серонегативных людей, саркома Капоши, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией и СПИДом, лимфопролиферативные заболевания: лимфома первичного экссудата, многоочаговое заболевание Кастлемана. Тропен к CD19+ В-лимфоцитам, эпителию слюнных желез

Примечание: ВГЧ – вирус герпеса человека; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита человека; ЦНС – центральная нервная система; ЦМВ – цитомегаловирус.

в половине образцов артерий с атеросклерозом [24]. E. Xenaki, J. Hassoulas также не выявили достоверных различий по количеству ЦМВ ДНК в атеросклеротических бляшках и сосудах без признаков атеросклероза у пациентов при проведении аортокоронарного шунтирования (АКШ) [25]. Однако M. Westphal, I. Lautenschlager при исследовании биоптатов из коронарных артерий и образцов крови методом ПЦР и гибридизации *in situ* у 68 пациентов с АКШ выявили не только большее количество ЦМВ ДНК в артериях, но и отметили наличие достоверной положительной корреляционной связи с высокочувствительным С-реактивным белком (вч-СРБ) в плазме крови, выработкой некоторых молекул адгезии и цитокинами (по сравнению с пациентами без цитомегаловирусной инфекции) [26].

Для более распространенных в человеческой популяции ВГЧ 1-го и 2-го типов такие различия были выявлены при определении вирусной ДНК методом ПЦР с внутренними праймерами и гибридизации *in situ* в 70 участках коронарных артерий различных пациентов (42 пациента умерли вследствие ОИМ, 28 – стали жертвами фатальных травм). Вирус герпеса человека 1-го типа был выявлен у 43% пациентов с ОИМ, и у 28% – в контрольной группе [27]. С этими результатами согласуются данные Y. Shi, O. Tokunaga: при исследовании 33 образцов ткани аорты (10 из них с гистологическими признаками атеросклероза) методом ПЦР, ВГЧ 1-го типа достоверно чаще выявлялся в группе с гистологическими признаками атеросклероза по сравнению с образцами аорты без атеросклеротических изменений (80% против 13) [22]. С другой стороны, данные A. Schlitt и соавт. не подтвердили гипотезу о связи выявляемости вирусной ДНК ВГЧ 1-го типа, вируса Эпштейна–Барр, ЦМВ и заболеваемостью ИБС, возможно вследствие того, что в данной работе исследовали только популяцию моноцитов периферической крови [28]. По данным M. Voogend и соавт.,

исследовавших 19 участков базилярных артерий пациентов, умерших вследствие различных причин (сердечно-сосудистые заболевания, инсульты, онкология), с использованием как иммуноферментного анализа, так и ПЦР, ВГЧ 1-го типа не был выявлен ни в одном из случаев [29]. Напротив, по данным E. Reszka, V. Jegier, при исследовании участков аорты без макроскопических признаков атеросклероза у 40 пациентов с трехсосудистым поражением коронарных артерий, и у 20 пациентов, которым выполнялась хирургическая операция по замене клапана сердца, обнаружили ДНК ВГЧ 1-го типа в 67,5 и 85% случаев соответственно [30]. В своей недавно опубликованной работе C. Grose, H.P. Adams отметили, что в случае офтальмогерпеса риск развития инсульта возрастает в 4,5 раза. По предположению авторов, индуцированное герпесвирусом воспаление церебральных артерий может приводить к развитию их окклюзии и вследствие этого – к инсульту [31]. Таким образом, при анализе многих исследований получается, что ВГЧ выявляются в сосудах далеко не всегда, и разброс данных по частоте встречаемости различных типов вирусов герпеса велик. Кроме того, в целом ряде работ проводилась оценка частоты встречаемости герпесвирусной ДНК в венах, где она оказалась значительно ниже по сравнению с артериями [32, 33].

Ряд исследователей пытались связать атеросклеротические изменения с наличием ДНК других герпесвирусов, помимо 1, 2 и 5-го типов. I. Kaklikaya, N. Kaklikaya при исследовании аутопсийного материала (артерий с атеросклерозом IV степени и артерий без признаков атеросклероза) не обнаружили ДНК ВГЧ 7-го и 8-го типов и обнаружили ДНК ВГЧ 6-го типа всего в 3 случаях (в том числе в одном контрольном образце) [34]. Также, по данным D. Ye, T.C. Nichols, не обнаружена ДНК ВГЧ 8-го типа в участках коронарных артерий, пораженных атеросклерозом [35]. В работе M. Magnoni и соавт. было показано, что

ДНК ВГЧ 8-го типа не была обнаружена как у больных ОИМ, стабильной стенокардией, так и у пациентов без клинических проявлений атеросклероза, в то время как ДНК ВГЧ 6-го типа была обнаружена во многих исследованных образцах пациентов с атеросклерозом (18,6%). Однако значимых различий между показателями пациентов с ОИМ, стабильной ИБС и в контрольной группе не наблюдалось. Кроме того, авторы не выявили никаких существенных различий в плазме среди трех групп пациентов. Эти данные показывают, что коронарная нестабильность четко не связана с активностью ВГЧ 6-го типа или инфекции ВГЧ 8-го типа [36]. С другой стороны, в работе L. Yi и соавт. было показано, что уровень экспрессии раннего антигена ЦМВ, выделенного из аутопсийных образцов внутренней сонной артерии, выше в группе пациентов, умерших от инсульта, по сравнению с контрольной группой (без атеросклероза). Достоверных различий в уровнях экспрессии позднего антигена найдено не было [37].

Оценка наличия антител к герпесвирусной инфекции также не отвечает на вопрос о влиянии герпесвирусов на патогенез атеросклероза. По ряду данных, серопозитивность к ВГЧ 1-го типа выявляется у 80–90% исследуемых в популяции, а к ЦМВ — у 60–99% [38]. Неоднократно в литературе были описаны клинические случаи коронарного и церебрального атеротромбоза, а также артериальных и венозных тромбозов других локализаций, связанных с активно протекающей герпесвирусной инфекцией, как у пациентов с ослабленным, так и с нормальным иммунитетом [39]. Выявленная серологически инфекция ВГЧ 3-го типа также может служить причиной инсульта, подтвержденного данными нейровизуализации, по-видимому, вызывая васкулит церебральных артерий даже у пациентов без видимых кожных проявлений и изменений спинномозговой жидкости [33]. Однако не всегда повышенный титр антител коррелирует со степенью тяжести

герпесвирусной инфекции. H.J. Schädlich и соавт. проанализировали гуморальный иммунный ответ у 26 пациентов с реактивацией вируса ВГЧ 3-го типа. Выявляли иммуноглобулины G (IgG) к ВГЧ 3-го типа как в сыворотке, так и в ликворе, что клинически проявлялось ганглионитами, поражением нижних мотонейронов, менингомиелитами или инфарктами головного мозга на фоне ангиита церебральных артерий. С течением заболевания определялся рост титров интратекальных антител к вирусу, в то время как уровни антител в сыворотке не менялись [40]. При сопоставлении титра антител в крови и ПЦР в отношении ВГЧ 1, 2 и 5-го типов в атеросклеротических бляшках после эндартерэктомии N. Nagiawara, K. Toyoda не получили ожидаемого ими результата, связанного с увеличением титра антител по мере нарастания степени стеноза [41]. Таким образом, нельзя утверждать, что серопозитивность в случае какого-либо из ВГЧ свидетельствует об активном течении атеросклероза, как и отсутствие антител к ВГЧ не говорит об отсутствии атеросклеротических изменений в сосудах.

Так каким же образом, по мнению исследователей, ВГЧ могут способствовать прогрессированию атеросклероза? Помимо известных ранее вирусных механизмов модификации клеточного метаболизма и иммунного ответа организма-хозяина, связанного с поддержанием воспалительного процесса (стимуляция миграции гладкомышечных клеток в бляшку, накопление ими липопротеидов низкой плотности, привлечение лейкоцитов в стенку сосуда и стимуляция продукции ими молекул клеточной адгезии, провоспалительных цитокинов и хемокинов), недавно была открыта способность некоторых герпесвирусов «защищать» инфицированные гладкомышечные клетки от р53-индуцированного апоптоза [42, 43]. В работе, ранее опубликованной нашей группой, была продемонстрирована преимущественная активация CD8⁺ Т-лимфоцитов у больных атеросклерозом сонных артерий

и сделано предположение о наличии вирусной инфекции, вызвавшей такую активацию [44]. Такой инфекцией может быть вирус простого герпеса [45]. Исследования показали, что инфицирование ВГЧ 1-го и 2-го типов приводит к аккумуляции липидов в сосудистых клетках — инфицированные вирусом простого герпеса артериальные гладкомышечные клетки синтезируют меньше простаглицина, способствующего внутриклеточному гидролизу эфиров холестерина. Более того, данная герпесвирусная инфекция эндотелиальных клеток способствует привлечению лейкоцитов с последующим воспалительным повреждением эндотелия [19]. Кроме того, вирус простого герпеса индуцирует прокоагулянтные изменения в эндотелии, повышение образования тромбина и адгезию тромбоцитов [46]. О возможном механизме влияния ВГЧ 3, 6, 7 и 8-го типов на патогенез атеросклероза практически ничего не известно. Однако в серии экспериментов по заражению человеческих эндотелиальных клеток пупочных вен вирусом герпеса 6-го типа было показано, что ранние и поздние вирусные антигены способны долгое время находиться на поверхности эндотелиальных клеток, привлекая иммунокомпетентные клетки и стимулируя таким образом воспалительную реакцию в нижележащих тканях [47]. Учитывая способность ВГЧ 8-го типа активировать воспалительные цитокины и металлопротеиназы, а также доказанный факт раннего возникновения атеросклероза у ВИЧ-инфицированных, больных саркомой Капоши, нельзя исключать его возможную роль в патогенезе атеросклероза [48].

Существует всего несколько работ, посвященных исследованию ВГЧ 8 типов у пациентов с ИБС и ОИМ. При исследовании аутопсийного материала данный возбудитель не был выявлен авторами [34, 35]. Нашей группой было проведено исследование ДНК 6-го, 7-го типов вирусов герпеса в коронарных артериях с разорванными и неразорванными атеросклеротичес-

кими бляшками (при макроскопической оценке аутопсийного материала) и в макроскопически неизменных коронарных артериях пациентов, умерших вследствие ОИМ. Также мы определяли в этих образцах ДНК ВГЧ 8-го типа. Вирусы герпеса человека всех типов были обнаружены в коронарных артериях пациентов вне зависимости от характера атеросклеротического поражения сосудов. Интересно, что ДНК ВГЧ 6, 7 и 8-го типов выявлялось в коронарных артериях у пациентов без иммунодефицита или саркомы Капоши [49]. Однако, возможно, критическим для возникновения изменений является не наличие вируса, а его состояние латентности или размножения. На это указывают, например, результаты работы Е.А. Benditt и соавт., где исследователи показали наличие матричной герпесвирусной рибонуклеиновой кислоты ВГЧ 1-го типа в участках раннего атерогенеза при проведении гибридации *in situ* в 13 участках грудной аорты у пациентов, которым выполнялось АКШ. Цитомегаловирус и вирус Эпштейна—Барр выявлены в данном исследовании не были [50].

Подводя итоги анализа литературы о связи атеросклероза и вирусов герпеса, приходится признать, что среди ученых так и не сформировалось единого мнения, поскольку данные большинства исследований во многом противоречивы. Тем не менее, резюмируя вышеизложенное, можно предположить, что именно реактивация латентной вирусной инфекции приводит к повышению синтеза провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии и развитию атеротромботических осложнений, особенно у пациентов с ЦМВ-инфекцией. Вирус простого герпеса и ЦМВ так и остаются наиболее изученными возбудителями в этом отношении. Для полноты картины не хватает большого эпидемиологического исследования пациентов с острым коронарным синдромом, у которых была бы выполнена сравнительная оценка определения ВГЧ различными методами

в крови, плазме и атеросклеротических бляшках, а также определено состояние иммунной системы.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Литература/References

- Murray C.J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349: 1498–504.
- Montalescot G., Sechtem U. Stable Coronary Artery Disease (Management of) ESC Clinical Practice Guidelines; 2013.
- Finn A.F., Nakano M., Narula J., Kolodgie F.D., Renu Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30: 1282–92.
- Hartvigsen K., Chou M.Y., Hansen L.F. et al. The role of innate immunity in atherogenesis. *J. Lipid. Res.* 2009; 50 (Suppl.): 388.
- De Palma R., Del Galdo F., Abbate G. Patients with acute coronary syndrome show oligoclonal T-cell recruitment within unstable plaque: evidence for a local, intracoronary immunologic mechanism. *Circulation*. 2006; 113: 640–6.
- Ferrante G., Nakano M., Virmani R., Crea F. et al. High levels of systemic myeloperoxidase are associated with coronary plaque erosion in patients with acute coronary syndromes: a clinicopathological study. *Circulation*. 2010; 112: 213–28.
- Gilbert A., Lion G. Arterites infectieuses experimentales. *C. R. Hebd. Seances. Mem. Soc. Biol.* 1889; 41: 583–4.
- Campbell L.A., Yaraei K., Van Lenten B., Chait A., Blessing E., Kuo C.C. The acute phase reactant response to respiratory infection with Chlamydia pneumoniae: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Microbes Infect.* 2010; 12: 598–606.
- Ford P.J., Gemmell E., Timms P., Chan A., Preston F.M., Seymour G.J. Anti-P. gingivalis response correlates with atherosclerosis. *J. Dent. Res.* 2007; 86: 35–40.
- Kowalski M. Helicobacter pylori (H. pylori) infection in coronary artery disease: influence of H. pylori eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of H. pylori specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque. *J. Physiol. Pharmacol.* 2001; 52: 3–31.
- Alyan O., Kacmaz F., Ozdemir O. Hepatitis C infection is associated with increased coronary artery atherosclerosis defined by modified Reardon severity score system. *Circulation*. 2008; 72: 1960–5.
- Frenkel N., Schirmer E., Wyatt L., Katsifanias G., Roffman E., Danovich R., June C. Isolation of a new herpesvirus from human CD41 T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1990; 87: 748–52.
- Ryan K.J., Ray C.G. Sherris Medical Microbiology (4th ed.). McGraw Hill; 2004.
- Adams M.J., Carstens E.B. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Arch. Virol.* 2012; 157 (7): 1411–22.
- Whitley R.J. Herpesviruses. In: Baron S. (ed). Medical Microbiology. 4th ed. Univ of Texas Medical Branch; 1996.
- Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A. Medical Microbiology. 5th ed. Elsevier Mosby; 2005.
- Fabricant C.G., Fabricant J., Minick C.R., Litterenta M.M. Herpesvirus-induced atherosclerosis in chickens. *Fed. Proc.* 1983; 42: 2476–9.
- Chu A., Prasad J. Antagonism by IL-4 and IL-10 of endotoxin-induced tissue factor activation in monocytic THP-1 cells: activating role of CD14 ligation. *J. Surg. Res.* 1998; 80: 80–7.
- Hajjar D. Viral pathogenesis of atherosclerosis: impact of molecular mimicry and viral genes. *Am. J. Pathol.* 1991; 139: 1195–211.
- DuRose J., Li J., Chien S., Spector D. Infection of vascular endothelial cells with human cytomegalovirus under fluid shear stress reveals preferential entry and spread of virus in flow conditions simulating atheroprone regions of the artery. *J. Virol.* 2012; 24: 13745–55.
- Melnick J.L., Hu C. Cytomegalovirus DNA in arterial walls of patients with atherosclerosis. *J. Med. Virol.* 1994; 42 (2): 170–4.
- Shi Y., Tokunaga O. Herpesvirus HSV-1, EBV and CMV infections in atherosclerotic compared with non-atherosclerotic aortic tissue. *Pathol. Int.* 2002; 52 (1): 31–9.
- Radke P.W., Merkelbach-Bruse S. Direct evidence of cytomegalovirus in coronary atheromas of patients with advance coronary heart artery disease. *Med. Klin. (Munich)*. 2001; 96 (3): 129–34.
- Virok D., Kis Z., Kari L. Chlamydia pneumoniae and human cytomegalovirus in atherosclerotic carotid plaques-combined presence and possible interactions. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2006; 53 (1): 35–50.
- Xenaki E., Hassoulas J. Detection of cytomegalovirus in atherosclerotic plaques and nonatherosclerotic arteries. *Angiology*. 2009; 60 (4): 504–8.
- Westphal M., Lautenschlager I. Cytomegalovirus and proliferative signals in the vascular wall of CABG patients. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 54 (4): 219–26.
- Kotronias D., Kapranos N. Herpes simplex virus as a determinant risk factor for coronary artery atherosclerosis and myocardial infarction. *In Vivo*. 2005; 19 (2): 351–7.
- Schlitt A., Blankenberg S., Weise K., Gärtner B.C., Mehrer T., Peetz D., Meyer J., Darius H., Rupprecht H.J. Herpesvirus DNA (Epstein-Barr virus, herpes simplex virus, cytomegalovirus) in circulating monocytes of patients with coronary artery disease. *Acta Cardiol.* 2005; 60 (6): 605–10.

29. Voorend M., van der Ven A.J. Limited role for C. pneumoniae, CMV and HSV-1 in cerebral large and small vessel atherosclerosis. *Open Neurol. J.* 2008; 2: 39–44.
30. Reszka E., Jegier B. Detection of infectious agents by polymerase chain reaction in human aortic wall. *Cardiovasc. Pathol.* 2008; 17 (5): 297–302.
31. Grose C., Adams H.P. Reassessing the link between herpes zoster ophthalmicus and stroke. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2014; 12 (5): 527–30.
32. Ibrahim A.I., Obeid M.T. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus and Epstein–Barr virus DNA in atherosclerotic plaques and in unaffected bypass grafts. *J. Clin. Virol.* 2005; 32 (1): 29–32.
33. Nagel M.A., Choe A., Khmeleva N., Overton L., Rempel A., Wyborny A., Traktinskiy I., Gildea D. Search for varicella zoster virus and herpes simplex virus-1 in normal human cerebral arteries. *J. Neurovirol.* 2013; 19 (2): 181–5.
34. Kaklikkaya I., Kaklikkaya N. Detection of human herpesvirus 6 DNA but not human herpesvirus 7 or 8 DNA in atherosclerotic and nonatherosclerotic vascular tissues. *Heart Surg. Forum.* 2010; 13 (5): 345–9.
35. Ye D., Nichols T.C. Absence of human herpesvirus 8 genomes in coronary atherosclerosis in immunocompetent patients. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79 (9): 1245–7.
36. Magnoni M., Malnati M., Cristell N., Coli S., Russo D., Ruotolo G., Cianflone D., Alfieri O., Lusso P., Maseri A. Molecular study of human herpesvirus 6 and 8 involvement in coronary atherosclerosis and coronary instability. *J. Med. Virol.* 2012; 84 (12): 1961–6.
37. Yi L., Wang D.X., Feng Z.J. Detection of human cytomegalovirus in atherosclerotic carotid arteries in humans. *J. Formos. Med. Assoc.* 2008; 107 (10): 774–81.
38. Roizman B., Whitley R.J. An inquiry into the molecular basis of HSV latency and reactivation. *Annu. Rev. Microbiol.* 2013; 67: 355–74.
39. Yasuda C., Okada K., Ohnari N., Akamatsu N., Tsuji S. Cerebral infarction and intracranial aneurysm related to the reactivation of varicella zoster virus in a Japanese acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patient. *Rinsho Shinkeigaku.* 2013; 53 (9): 701–5.
40. Schädlich H.J., Nekic M., Jeske J., Karbe H. Intrathecal humoral immune reaction in zoster infections. *J. Neurol. Sci.* 1991; 103 (1): 101–4.
41. Hagiwara N., Toyoda K. Lack of association between infectious burden and carotid atherosclerosis in Japanese patients. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2007; 16 (4): 145–52.
42. Zhou Y.F., Guetta E., Yu Z.X. et al. Human cytomegalovirus increases modified low density lipoprotein uptake and scavenger receptor mRNA expression in vascular smooth muscle cells. *J. Clin. Invest.* 1996; 98: 2129–38.
43. Burnett M.S., Durrani S., Stabile E. et al. Murine cytomegalovirus infection increases aortic expression of proatherosclerosis genes. *Circulation.* 2004; 109: 893–7.
44. Grivel J.C., Ivanova O., Pinagina N., Blank P.S., Shpektor A., Margolis L.B., Vasilieva E. Activation of T lymphocytes in atherosclerotic plaques. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31 (12): 2929–37.
45. Morré S.A., Stoker W., Lagrand W.K., van den Brule A.J.C., Niessen H.W.M. Microorganisms in the aetiology of atherosclerosis. *J. Clin. Pathol.* 2000; 53: 647–54.
46. Vercellotti G.M. Effects of viral activation of the vessel wall on inflammation and thrombosis. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 1998; 2: S3–6.
47. Flamand L., Lautenschlager I., Krueger G., Dharam A. (eds) Human herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7: Diagnosis and clinical management. *Elsevier Science*; 2014.
48. Ingiani A., Madeddu M.A., Carta F., Reina A., Lai C., Pompei R. Epidemiology of human herpesvirus type 8 infection in cardiopathic patients. *Online J. Biol. Sci.* 2009; 9 (2): 36–9.
49. Никитская Е.А., Гривель Ж.-Ш., Иванова О.И., Лебедева А.М., Шпектор А.В., Марголис Л.Б., Васильева Е.Ю. Исследование герпесвирусной ДНК в коронарных артериях пациентов, умерших в острой стадии инфаркта миокарда. *Креативная кардиология.* 2014; 4: 52–64 / Nikitskaya E.A., Grivel'J.-C., Ivanova O.I., Lebedeva A.M., Shpektor A.V., Margolis L.B., Vasil'eva E.Yu. Detection of human herpes viruses DNA in coronary artery in patients who died in acute stage of myocardial infarction. *Kreativnaya Kardiologiya.* 2014; 4: 52–64 (in Russian).
50. Benditt E.A., Barrett T., McDougall J.K. Viruses in the etiology of atherosclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1983; 80: 6386–9.

Поступила 08.06.2015