

CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE-ИНФЕКЦИЯ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.Л. Позняк¹, С.Н. Сидорчук², А.В. Тарасов³

¹Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

³Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова, Санкт-Петербург

Chlamydomphila pneumoniae infection and its contribution to atherosclerosis (literature review)

A.L. Poznyak¹, S.N. Sidorchuk², A.V. Tarasov³

¹Science Research Institute of Children's Infections of FMBA of Russia, Saint-Petersburg

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg

³Russian Center of Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov, Saint-Petersburg

Резюме. Распространенность атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний и осложнений создает предпосылки к изучению их в рамках единого патологического процесса. В обзоре представлены современные сведения о роли *Chlamydomphila pneumoniae*-инфекции, а также данные о влиянии факторов системного и локального воспаления при указанной инфекции на развитие атеросклероза.

Ключевые слова: *Chlamydomphila pneumoniae*, инфекция, воспаление, атеросклероз.

Abstract. The prevalence of atherosclerosis and associated diseases and complications creates preconditions to study them in the framework of the common pathological process. This review presents the modern data on the role of *Chlamydomphila pneumoniae* infections, as well as data about the influence of the factors of systemic and local inflammation at the infection to the development of atherosclerosis.

Key words: *Chlamydomphila pneumoniae*, infection, inflammation, atherosclerosis.

Введение

Атеросклероз является ключевым фактором, приводящим к развитию заболеваний, обусловленных хронической или остро развившейся недостаточностью кровообращения различных органов и систем. В частности, в 2008 г. ишемическая болезнь сердца (ИБС) послужила непосредственной причиной смерти у 7,3 млн человек. 6,2 млн человек погибло от нарушений мозгового кровообращения. По прогнозам, к 2030 г. смертность от сердечно-сосудистых заболеваний достигнет уже 23,6 млн человек [1]. Ассоциированные с атеросклерозом заболевания и их осложнения в настоящее время являются наиболее распространенными в мире.

В дискуссиях по вопросам этиопатогенеза атеросклероза фигурирует не устоявшееся представление о единой этиологии, а совокупность различных теорий, описывающих некоторые патогенетические механизмы развития, и около 400 усугубляющих данное заболевание факторов. Основными факторами риска развития атеросклероза являются артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, курение, сахарный диабет. В то же время 50% людей, страдающих различными формами ишемической болезни сердца (ИБС), перенесших острые

нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), не имеют каких-либо общепризнанных факторов риска атеросклероза [2].

Камнем преткновения любой неинфекционной теории атеросклероза является отсутствие возможности дать объективный ответ на важный вопрос: что же инициирует адгезию циркулирующих моноцитов крови к эндотелию и инфильтрацию ими сосудистой стенки с последующим формированием пенных клеток? Именно поэтому в настоящее время глубоко изучается роль различных микробных возбудителей и их ассоциаций в качестве возможного связующего звена между процессами воспаления и атерогенеза [3]. В пользу хламидофильной теории атеросклероза свидетельствуют результаты изучения адгезии и инфильтрации моноцитами стенок сосудов, что является закономерным воспалительным ответом на инфицирование хламидофилами эндотелия и гладкомышечных клеток [4].

В связи с этим в данной статье сделан акцент на современные представления о патогенезе атеросклероза с точки зрения хламидофильной теории, которая не противоречит, а наиболее логично объединяет в себе положения теорий липопр-

теидной инфильтрации, дисфункции эндотелия, аутоиммунной, моноклональной и других. Проведен анализ современных литературных данных по клинико-инструментальным и лабораторным исследованиям, которые обосновывают патогенетическое значение хламидофильной инфекции в развитии атеросклероза.

Предпосылки к изучению хламидофильной теории атеросклероза

Эпоха изучения хламидофил как вероятного этиологического фактора атеросклероза берет начало с 1988 г., когда P. Saikku et al. впервые серологическими методами выявили связь инфицирования *C. pneumoniae* со стенокардией и инфарктом миокарда (ИМ) [5]. В пользу того, что атеросклероз начинает развиваться еще с детства, свидетельствуют данные финских исследователей о том, что у практически здоровых детей в возрасте от 7 до 11 лет с повышенными титрами специфических антител (IgG и IgA к *C. pneumoniae*) толщина комплекса интим-медиа аорты была достоверно больше, чем у детей из аналогичной возрастной группы, но без признаков инфицирования хламидофилами [6]. Японские авторы у 160 пациентов выявили связь развития ИМ с хламидофильной инфекцией. Выводы были сделаны на основании серологических исследований, результаты которых указывали на достоверное повышение титров специфических IgG и IgA к *C. pneumoniae* у пациентов с ИМ [7]. В целом, несмотря на доказанную сероэпидемиологическими исследованиями связь атеросклероза с хламидофильной инфекцией, в настоящее время остаются неразрешенными противоречия, которые обусловлены тем, что для хламидофильной инфекции характерна вариабельность начала формирования, выраженности и продолжительности гуморального иммунного ответа, что существенно осложняет трактовку как положительных, так и отрицательных результатов серологических методов исследования. В настоящий момент возможно обеспечить удовлетворительную серологическую дифференциальную диагностику только двух противоположных состояний — «инфекция есть» или «инфекции нет, но есть остаточная серопозитивность». Основанием для первого заключения являются одновременно позитивные ответы тестов на IgA и IgG или только на IgA в любых титрах, для второго — только на IgG. Серологические методы исследования также не позволяют точно определить, является ли инфекция латентной или активной [8, 9].

Кроме сероэпидемиологических исследований, связь инфекции с сердечно-сосудистыми болезнями изучается при определении ДНК *C. pneumoniae* в циркулирующих моноцитах крови (ЦМК). Так, по данным немецких ученых,

наличие хламидофильной ДНК в ЦМК является независимым фактором риска развития атеросклероза, так как достоверно связано с увеличением толщины комплекса интим-медиа у обследованного контингента [10]. В то же время обнаружение *C. pneumoniae* в ЦМК достоверно не подтверждает наличия вторичных очагов инфекции в стенке сосудов. Результаты доступных семи исследований, направленных на изучение корреляции между наличием ДНК бактерий в сосудистой стенке и в ЦМК, несколько разнятся. Так, при детекции *C. pneumoniae* в атеросклеротической бляшке более чем у 30% пациентов бактерия может быть обнаружена в ЦМК в 94–100% случаев. С другой стороны, если *C. pneumoniae* обнаруживается в ЦМК у 40% пациентов, то это связано с наличием бактерий в атеросклеротических бляшках уже у 71–93% обследованных. До настоящего времени не утверждены единые алгоритмы забора крови, экстракции ДНК и методики проведения ПЦР, что пока делает невозможным определение показаний для проведения антихламидофильной терапии у пациентов с атеросклеротически измененными сосудами [11].

Молекулярно-биологические методы диагностики (полимеразная цепная реакция, ПЦР real-time) являются методами как определения специфического участка ДНК, так и выявления специфических молекул РНК возбудителя путем их многократного копирования (NASBA — nucleic acid sequence based amplification) [8].

Культуральный метод, достаточно хорошо зарекомендовавший себя при диагностике инфекций, вызываемых *C. trachomatis*, менее эффективен при изоляции *C. pneumoniae*. Отмечено, что возбудитель плохо размножается в культуре клеток, обычно используемых для культивирования хламидий, а некоторые штаммы *C. pneumoniae* не размножаются в куриных эмбрионах. При хронических формах *C. pneumoniae*-инфекции в большинстве случаев культуральный метод диагностики дает отрицательные результаты [8, 11].

Опубликованные данные 43 гистопатологических исследований, направленных на непосредственное обнаружение *C. pneumoniae* в атеросклеротической бляшке с использованием трансмиссионной электронной микроскопии, также достаточно противоречивы. Частота обнаружения *C. pneumoniae* в этих исследованиях варьируется от 0 до 100%, что связано с определенной долей субъективизма, присущего авторам работ [9, 11].

Экспериментальные исследования, проведенные на кроликах и мышах, доказали способность острой инфекции *C. pneumoniae* инициировать атеросклеротический процесс. Наличие хронической инфекции у животных при сопутствующей гиперхолестеринемии также способно ускорять

прогрессирование имеющегося атеросклероза. Но, разумеется, полученные результаты сложно экстраполировать на человека, у которого атеросклероз развивается годами [9, 11].

С точки зрения современных представлений о лечении хламидофильной инфекции, становится очевидно, почему клинические исследования, направленные на изучение возможности лечения атеросклероза антибиотиками, в большинстве своем не принесли ожидаемых результатов [9, 11]. Метаболически неактивные, персистирующие формы микроорганизмов, находящиеся в стенках артерий, в большинстве случаев не чувствительны к антибиотикам. Поэтому не всегда длительное и комплексное лечение может быть эффективным. До назначения антибиотиков в терапию необходимо включать иммуномодуляторы, полиферментные препараты. Сама антибиотикотерапия должна быть как минимум двух- либо трехкомпонентной и проводиться длительное время. Все эти меры в конечном итоге должны привести к замещению содержимого некротического ядра атеросклеротической бляшки миофибробластами и к остановке атеросклеротического процесса [4].

***Chlamydomphila pneumoniae*-инфекция: биологические особенности возбудителя, основы патогенеза**

Хламидии — грам-отрицательные бактерии, классифицируемые в семейство Chlamydiaceae, роды Chlamydia (вид Chlamydia trachomatis, Chlamydia suis, Chlamydia muridarum) и Chlamydomphila (виды Chlamydomphila pneumoniae, Chlamydomphila pecorum, Chlamydomphila psittaci, Chlamydomphila abortus, Chlamydomphila caviae, Chlamydomphila felis). Патогенными для человека являются виды Chlamydia trachomatis, Chlamydomphila pneumoniae, Chlamydomphila psittaci [12].

Chlamydomphila pneumoniae (*C. pneumoniae*) — обнаруженный в атеросклеротической бляшке вид бактерии, включающий несколько сероваров. [4]. *C. pneumoniae* — респираторный возбудитель, который является причиной 10–22% случаев пневмоний, 5–10% случаев бронхитов и синуситов [13, 14]. Заболевания, вызываемые *C. pneumoniae*, относятся к абсолютным антропонозам. Больные, а также инфицированные с бессимптомными и манифестными формами, являются источником инфекции. Проведенные сероэпидемиологические исследования показали наличие антител к *C. pneumoniae* у 60% взрослого населения земного шара [15]. Доля серопозитивных лиц в возрасте от 5 до 20 лет составляет 30%, в более старших возрастных группах этот показатель уже приближается к 75% [16, 17].

Хламидии и родственные к ним микроорганизмы — это облигатные внутриклеточные бакте-

рии с двухфазным циклом развития, характеризующимся чередованием двух морфологически различных форм — элементарного тельца (ЭТ) и ретикулярного тельца (РТ). Переходные формы в цикле развития хламидий определяются как промежуточные тельца (ПТ).

ЭТ — высокоинфекционная форма возбудителя, клетка сферической формы диаметром 200–300 нм, характерными особенностями которой являются способности стимулировать собственный эндоцитоз чувствительной клеткой, ингибировать слияние лизосом с содержащей хламидофилу вакуолью, не образуя эндосомы. В атеросклеротической бляшке обнаружены ЭТ *C. pneumoniae*, представленные полиморфными формами, среди которых выделяют грушевидные формы, плотные тельца, а также атипичные тельца и тельца «призраки». РТ — внутриклеточная метаболически активная форма возбудителя размерами 400–1000 нм, которая обеспечивает размножение хламидофил в клетке хозяина путем бинарного деления. Для *C. pneumoniae* в атеросклеротической бляшке описаны фибриллярные формы РТ с центральным плотным ядром. Они имеют свойство размножаться как спорообразованием, так и почкованием. В отличие от исключительно внутриклеточного цикла развития хламидофил при инфицировании клеток в первичных очагах или на культуре клеток, хламидофилы в атероматозной массе характеризуются также возможностью внеклеточного цикла развития. Для внеклеточного цикла развития хламидофил ретикулярные тельца не характерны. Микроорганизмы размножаются делением, почкованием с образованием ЭТ, типичных, атипичных и миниатюрных телец. Кроме того, микроорганизмы могут делиться как в окружении вакуолярной мембраны, так и вне её [4, 18].

Антигенные свойства хламидий определяются компонентами внутренней цитоплазматической мембраны, состоящей из липополисахаридов и интегрированных белковых компонентов наружной мембраны. Липополисахарид является родоспецифическим, общим для всех видов данных микроорганизмов антигеном, который в своем составе содержит: липид А, D-галактозамин, D-глюкозамин, фосфор, жирные длинноцепочечные кислоты, 3-деокси-D-манно-2-октолозоловую кислоту. Липополисахарид имеет две антигенные детерминанты, одна из которых специфична для рода хламидофил, а другая имеет перекрестную реакцию с некоторыми грам-отрицательными бактериями. Липополисахарид обеспечивает адгезию бактериальных клеток к клеткам хозяина, а также слипание бактерий между собой. Белковые компоненты клеточной стенки хламидофил обозначают как outer membrane proteins (OMP). В структуре OMP выделяют основной белок наружной мембраны

первого типа (major outer membrane protein — МОМР-1) с молекулярной массой 38–45 кДа, на который приходится 60% общего количества белка, а также МОМР-2 с молекулярной массой около 60 кДа. МОМР являются структурными белками, формирующими мембранные поры. Антитела к переменным участкам МОМР нейтрализуют хламидофилы, подавляя их способность ингибировать лизосомальную активность клетки хозяина и блокируя адгезивную способность хламидофильной клетки. Именно эпитопы указанных, а также других белковых компонентов клеточной стенки хламидофил дают представление о видоспецифических и типоспецифических различиях данных бактерий [19, 20].

Инфицирование *S. pneumoniae* происходит воздушно-капельным, контактно-бытовым путями. Факторами риска развития хламидофильной инфекции являются: наличие инфицированных лиц в семье; пребывание в организованных коллективах; нарушения функционирования иммунной системы; наличие других хронических инфекций, например, микоплазмоза; частый прием антибиотиков пенициллинового ряда [18, 21].

Хламидофильная инфекция, приводящая к развитию воспалительного процесса только в первичном очаге, характеризуется как локализованная. Клинически инфекция *S. pneumoniae* проявляется синдромами фарингита, назофарингита, бронхита, пневмонии [18]. В настоящее время в патогенезе инфекции выделяют следующие стадии: инфицирование слизистых оболочек; первичная топоческая инфекция с поражением клеток-мишеней; распространение процесса с множественными поражениями эпителиальных клеток и появлением клинических симптомов заболевания; развитие иммунопатологических реакций; резидуальная фаза патологического процесса с образованием морфологических и функциональных изменений в различных органах и системах [22].

Выраженность клинических проявлений хламидофильной инфекции зависит от количества инфицирующих агентов (массивности инфицирования), патогенности и вирулентности возбудителя, состояния иммунитета человека. Под влиянием указанных факторов возможна реализация четырех основных вариантов внутриклеточного цикла развития хламидофил.

Первый и наиболее редкий вариант проявляется деструкцией хламидофил в фаголизосомной системе клетки, что становится возможно при полной активации интерфероновой, цитокиновой систем клетки, ее гидролитического и антимикробного потенциалов. Второй вариант характеризуется реализацией репродуктивного цикла развития хламидофил. Данный вариант является наиболее частым. При третьем варианте взаимодействия

с клеткой-хозяином хламидофилы преобразуются в L-формы, среди которых выделяют внутриклеточное элементарное тельце, персистентное тельце, зрелое ретикулярное тельце и критическое тельце. Реализация третьего варианта встречается при неадекватно проведенной терапии, особенно после этиотропной терапии, проведенной без учета антибиотикорезистентности хламидофил. Характерными чертами L-форм хламидофил является их очень слабая способность к антигенному раздражению иммунокомпетентных клеток, способность передаваться дочерним клеткам при делении клетки-хозяина. Четвертый вариант — персистенция хламидофил, к которой приводят дефицит метаболитов и неадекватный иммунный ответ макроорганизма [18, 22].

Ниже будет приведен второй вариант внутриклеточного цикла развития хламидофил. ЭТ хламидофил при контакте с клеткой стимулируют процесс специфического фагоцитоза и внедряются в нее. Сами хламидофилы не имеют активного механизма проникновения в чувствительную клетку. Адсорбция ЭТ возбудителя к клеточной стенке происходит при содействии поверхностных термоллабильных эффекторов, которые структурно связаны с типоспецифическими хламидофильными антигенами и комплементарны клеточным рецепторам, содержащим сиаловую кислоту. После контакта с ЭТ сиаловая кислота клеточной стенки подвергается разрушению нейраминидазой, и ЭТ хламидофил проникают в клетку [19].

Присутствие инфекционных частиц в фагосоме не сопровождается расщеплением лизосом, так как ЭТ располагаются в вакуоле, окруженной дебриватной мембраной, защищающей их от воздействия лизоцимов. Кроме того, ЭТ окружены полимембранной оболочкой, отделяющей её от цитоплазмы клетки.

Одновременно в клетке может находиться множество ЭТ. На протяжении 4–8 ч после инфицирования клетки еще не наблюдается нарушений её функционального состояния. За это время ЭТ претерпевают ряд изменений. В них увеличивается количество рибосом и полирибосом, обнаруживается бактериальный нуклеотид, возрастает их величина, появляются признаки бинарного деления. Таким образом, ЭТ через ПТ реорганизуются в вегетативную форму — РТ. РТ вступают в клеточный цикл и делятся бинарно (всего от 8 до 12 циклов деления). С увеличением числа ПТ, РТ микроколонии хламидофил уплотняются и образуют характерную полулунную мантию вокруг ядра клетки-хозяина. Дочерние РТ преобразуются в ПТ и далее в ЭТ. В итоге из одного ЭТ может получиться от 200 до 1000 новых ЭТ. Цикл развития новых ЭТ из первичного ЭТ завершается в течение 48–72 ч. При наличии благоприятных условий для образования

новых ЭТ они заполняют цитоплазму клетки, что закономерно приводит к ее последующему разрушению. Как было указано выше, также возможна элиминация хламидофил, образование L-форм или персистенция возбудителя [18, 19].

Патологическое воздействие возбудителя реализуется при помощи токсической активности хламидофил, повреждения окружающих тканей гидролитическими лизосомальными ферментами из инфицированных клеток, токсического влияния продуктов аутолиза разрушенных клеток. В месте первичного очага инфекции образуется отек и гиперемия слизистых оболочек, нарушение целостности эпителиального слоя с частичной десквамацией эпителия, лимфоидная субэпителиальная и более глубокая инфильтрация, воспалительный экссудат [19].

В первичных очагах хламидофилы фагоцитируются периферическими моноцитами, что в дальнейшем приводит к гематогенному распространению инфекции по всему организму. Моноциты могут оседать в тканях и превращаться в тканевые макрофаги [19].

Немецкие ученые на примере экспериментальной животной модели описали характер диссеминации *C. pneumoniae* из первичных легочных очагов в кровяное русло. В результате интратрахеального инфицирования животных *C. pneumoniae* развивалась альвеолярная и интерстициальная пневмония с явлениями бронхоолита, которая разрешалась спонтанно в течение 2–4 недель.

При проведении гистологических исследований были обнаружены инфильтрированные гранулоцитами и моноцитами очаги воспаления в интерстиции, альвеолярном пространстве и просвете бронхиол. В течение 12 ч после инфицирования интрабронхиальный и альвеолярный инфильтрат был представлен гранулоцитами. От 24 ч до 3 суток с момента инфицирования в инфильтрате, наряду с гранулоцитами, было обнаружено небольшое количество моноцитов. По прошествии 3 суток после инфицирования гранулоциты в воспалительных инфильтратах были полностью замещены моноцитами. По прошествии 3 суток с момента инфицирования и на протяжении всего времени наблюдения у животных отмечалась периваскулярная и перибронхиальная лимфатическая гиперплазия. На протяжении всех 8 недель наблюдения за животными в селезенке и аорте не было обнаружено каких-либо патологических изменений.

Для детекции *C. pneumoniae* в тканях легких, селезенки, аорты, моноцитах крови применялись иммуногистохимический метод (ИГХ) и полимеразная цепная реакция (ПЦР).

ДНК *C. pneumoniae* обнаруживали в тканях легких у всех животных на протяжении 2 недель после инфицирования. Через 8 недель после ин-

фицирования ДНК *C. pneumoniae* была обнаружена только у двух из четырех животных. ДНК возбудителя была найдена в тканях легких также через 2 недели от последней из трех инокуляций, выполнявшихся на 1-е, 4-е и 7-е сутки.

В тканях легких были представлены четыре типа клеток, инфицированных *C. pneumoniae*: гранулоциты легких, в которых ДНК возбудителя не определялась через 3 дня после инфицирования, а также альвеолярные макрофаги, клетки альвеолярного и бронхиального эпителия, генетический материал возбудителя в которых был представлен на протяжении всего периода инфекционного процесса. В моноцитах крови ДНК хламидофил определялась с момента инфицирования и на протяжении двух недель. В тканях аорты хламидофильная ДНК определялась на протяжении двух недель с момента инфицирования. ИГХ-метод позволил обнаружить хламидофильный антиген только в одном случае по прошествии двух недель с момента инфицирования.

Авторы провели оценку инфицированных гранулоцитов кроликов *in vitro*. Количество инфицированных гранулоцитов увеличилось с 20% через 2 дня после инфицирования и достигло 90% по прошествии 4 дней с момента инфицирования. Этому способствовало в том числе блокирование апоптоза гранулоцитов возбудителем *C. pneumoniae*. В ходе культурального исследования при вторичном пассаже инфицированных гранулоцитов около 5% клеток клеточной среды оказались инфицированными *C. pneumoniae*, что доказывало сохраняющуюся жизнеспособность возбудителя.

Антимикробное действие гранулоцитов не реализуется при взаимодействии с *C. pneumoniae*. Гранулоциты не возвращаются в системный кровоток и имеют короткий период жизни, что способствует дальнейшему инфицированию эпителиальных клеток и макрофагов. В свою очередь, макрофаги проникают сквозь слизистые барьеры легких и попадают в системный кровоток, что приводит к диссеминации возбудителя и последующему образованию вторичных отдаленных очагов инфекции [23]. Сохранение патогенных свойств и жизнеспособности *C. pneumoniae*, а также *C. trachomatis* после инфицирования ими моноцитов является доказанным фактом [24, 25].

Роль жизнеспособных и инактивированных температурным воздействием *C. pneumoniae*, а также ЛПС клеточных стенок бактерий в развитии атеросклероза *in vivo* была на примере животной модели показана немецкими исследователями в 2005 г. Установлено, что однократные инъекции жизнеспособных, а также инактивированных *C. pneumoniae* не приводили к развитию атеросклероза. Только сочетание гиперхолестеринемии, длительного воздействия жизнеспособных

и инактивированных *S. pneumoniae*, а также ЛПС *E. coli* на стенки артерий приводило к ускорению процессов атерогенеза. Также исследователями была показана способность *S. pneumoniae* к персистенции в атеросклеротических бляшках и тканях артерий. [26].

Воспаление, индуцированное *S. pneumoniae*, и сердечно-сосудистая система

Влияние хламидофил на сердечно-сосудистую систему многогранно. Во-первых, хламидофильная инфекция способна поддерживать системный воспалительный ответ, факторы которого опосредованно влияют на сердечно-сосудистую систему и запускают каскад патологических механизмов. Во-вторых, хламидофилы приводят к атерогенезу при первичной колонизации эндотелиоцитов и гладкомышечных (ГМ) клеток артерий. В-третьих, переносимые моноцитами хламидофилы могут проникать в атерому и поддерживать местное воспаление в сосудистой стенке, вызывать дестабилизацию атеросклеротической бляшки и запускать патологические механизмы развития коронарных событий.

Иммунный ответ при персистирующей форме хламидофильной инфекции носит характер неспецифического, так как угнетается экспрессия генов *rpmA* и *rpmC*, кодирующих белки наружной мембраны возбудителя. В результате этого макрофаги не представляют Т-лимфоцитам хелперам основной антиген хламидофил МОМР, а иммунный ответ формируется на вариабельный липополисахарид (ЛПС), ОБНР и белок теплового шока с молекулярной массой 60 кДа (БТШ-60) [18, 27].

Что касается ЛПС грам-отрицательных микроорганизмов, то на примере ЛПС *E. coli* в исследовании *in vitro* показана его роль в усилении накопления макрофагами липидов и последующей их дифференцировке в пенистые клетки [28].

БТШ-60 — это мембранный белок стрессового клеточного ответа, он является доминантным белком большинства патогенных микроорганизмов. БТШ-60 присутствует как в ПТ, так и в ЭТ хламидофил, его синтез в большей степени активируется при непродуктивной латентной инфекции. У человека БТШ-60 входит в состав митохондрий и отвечает за синтез, транспорт белка и регуляцию АТФ-азной активности. Хламидофильному БТШ-60 свойственна 50% гомология в аминокислотной последовательности с БТШ-60 человека, что предрасполагает к развитию аутоиммунных реакций [18].

Выработка антител к хламидофильному БТШ-60 обуславливает развитие иммунопатологических реакций при персистирующей инфекции. Повышенный уровень IgA к *S. pneumoniae* в сочетании с повышенными уровнями IgA как к БТШ-60 бакте-

рии, так и к БТШ-60 человека являются факторами риска развития коронарных осложнений. Кроме того, хламидофильный БТШ-60 способен индуцировать окисление липопротеидов, а также активировать механизмы клеточного взаимодействия эндотелия, гладкомышечных клеток сосудов, макрофагов, что ускоряет течение атеросклеротического процесса. Риск развития коронарных событий значительно возрастает при сочетании указанных показателей с повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ). Синтез СРБ происходит в гепатоцитах под влиянием интерлейкина 6 (ИЛ-6), источником которого при инфицировании хламидофилами могут являться моноциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, а также клетки соединительной ткани в очаге воспаления. Повышенный уровень СРБ — маркера системного воспаления при наличии очагов не только хламидофильной, но и различной по этиологии хронической инфекции дыхательных путей, мочеполовых органов, одонтогенных и инфекций других локализаций, является независимым фактором риска развития атеросклероза [29]. Повышенный уровень СРБ при хронических инфекциях связан также с проявлениями метаболического синдрома [30].

Кроме СРБ, к белкам острой фазы (БОФ) воспаления относятся также сывороточный аполипопротеин-а (апо(a)), амилоид А (САА), альфа-1 ингибитор протеаз, гаптоглобин и фибриноген.

БОФ отражают активность воспалительного и атеросклеротического процессов, что, в частности, проявляется при инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии, когда значительно увеличиваются концентрации в крови СРБ, САА и апо(a). Исследования гуморальных факторов воспаления подтвердили, что непосредственной причиной тромбоза коронарных артерий является острое локальное воспаление [31].

Локальное воспаление в сосудистой стенке развивается в ответ на репликацию хламидофил в эндотелиальных, ГМ клетках, а также макрофагах, которые активируют CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты. *S. pneumoniae* запускает воспалительный ответ путем активации транскрипционного фактора nuclear factor κ B (NF- κ B). Результатами локального воспаления сосудистой стенки становятся: увеличение экспрессии молекул межклеточной адгезии; захват и миграция лейкоцитов в стенку сосуда; снижение активности эндотелиального оксида азота; усиление адгезии тромбоцитов и прокоагулянтной активности эндотелия; окисление липопротеидов; дифференцировка моноцитов в пенистые клетки с их последующей активацией; миграция и пролиферация гладкомышечных клеток, синтез соединительной ткани; некроз и апоптоз клеток [32, 33].

Было установлено, что *S. pneumoniae* индуцирует выработку интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8) и способствует снижению синтеза интерферона- γ (ИНФ- γ) в большей степени, чем другие грам-положительные бактерии [33, 34]. Индукция прокоагулянтной активности моноцитов интерлейкинами 6 и 8 предположительно может играть роль в связи воспаления и тромбоза у пациентов с ИБС. Хламидофилы способны стимулировать выработку молекул клеточной адгезии intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) и vascular adhesion molecule-1 (VCAM-1), продукцию VCAM-1 также стимулирует и СРБ. Экспрессируемый Т-лимфоцитами very late antigen (VLA-4) — главный рецептор адгезии лимфоцитов, опосредует Т-клеточную адгезию в микроциркуляторном русле в ответ на взаимодействие лимфоцитов с VCAM-1 активированных хламидофилами эндотелиальных клеток. Данные механизмы межклеточного взаимодействия являются ключевыми в лимфоцитарной инфильтрации стенки сосудов при атеросклеротическом процессе [34].

Концентрация циркулирующих в плазме крови маркеров воспаления ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-13, ICAM-1 и VCAM-1 значимо выше, а ИЛ-10 и ИНФ- γ значимо ниже у пациентов с ИБС в сравнении со здоровыми людьми. В свою очередь, у пациентов с ИБС, имеющих высокие титры IgA к *S. pneumoniae*, значимо выше концентрация в плазме крови ИЛ-4, ИЛ-8 и ICAM-1, а концентрация ИЛ-10 и ИНФ- γ ниже, чем у пациентов с ИБС без признаков инфицирования *S. pneumoniae* [34].

Одним из факторов, способствующих разрастанию атеросклеротических бляшек, является утрата возможности регуляции сосудистого тонуса [35], что может быть обусловлено истощением запасов оксида азота, связанного с увеличением образования активных кислородных радикалов макрофагами [36]. В свою очередь, активные кислородные радикалы вступают в реакцию с оксидом азота с образованием высокотоксичного пероксида азота [37]. Таким образом, происходящая также в ответ на инфицирование хламидофилами реакция респираторного взрыва в макрофагах может приводить к ингибированию опосредованной оксидом азота релаксации сосудистой стенки.

Современные исследования доказывают, что хламидофильная инфекция может опосредованно стимулировать клеточное окисление липопротеинов при помощи ферментов миелопероксидазы и 15-липоксигеназы, вырабатываемых макрофагами в стенках артерий [32]. Находящиеся в сосудистой стенке липопротеины усиливают адгезию моноцитов к эндотелию и способствуют их дифференцированию в макрофаги [33].

Формирование фиброзной капсулы — это признак трансформации липидных полос в атероскле-

ротическую бляшку, являющийся приспособительным механизмом защиты гладкомышечными клетками от действия потока крови на поврежденный участок сосудистой стенки. Кроме того, фиброзная капсула призвана снижать поступление липопротеидов и клеток воспаления в стенку сосуда. Процесс формирования фиброзной капсулы сопровождается локальным увеличением количества гладкомышечных клеток и клеток соединительной ткани в атеросклеротической бляшке. В ходе миграции из меди и интимы сосуда гладкомышечные клетки перестают выполнять сократительную функцию и дифференцируются в клетки соединительной ткани — миофибробласты. Миграция, пролиферация, синтез соединительной ткани происходят в гладкомышечных клетках под действием тромбоцитарного фактора роста platelet-derived growth factor (PDGF), фактора роста фибробластов fibroblast growth factor (FGF) и трансформирующего фактора роста transforming growth factor (TGF- β), вырабатываемых в атеросклеротической бляшке активированными макрофагами [38]. Экспрессия указанных факторов может начаться в ответ на оксидативный стресс, а также при активации макрофагов *S. pneumoniae* [32].

Реализация механизмов некроза и апоптоза макрофагов и гладкомышечных клеток приводит к формированию некротического ядра атеросклеротической бляшки. Макрофаги и гладкомышечные клетки, расположенные по соседству с формирующимся ядром атеросклеротической бляшки, содержат фрагментированную ДНК. Многие из указанных клеток содержат также большое количество продуктов окисления липопротеинов. Фрагментация ДНК может быть следствием избыточного накопления продуктов окисления липопротеинов, результатом активации некроза или апоптоза в ответ на локальное действие ФНО- α , FAS лиганда или церамида сфинголипида. Инфицирование макрофагов *in vitro* *S. pneumoniae* в совокупности с повышенным накоплением в них окисленных липопротеинов приводит к гибели большего количества клеток, нежели только при инфицировании либо только в условиях гиперлипотеинемии [32].

Стадии атеросклероза согласно хламидофильной теории

Современные патолого-анатомические исследования детально характеризуют стадии атеросклеротического процесса с точки зрения хламидофильной теории.

Стадия первичного повреждения характеризуется инфицированием эндотелиоцитов и ГМ клеток *S. pneumoniae*. Инфицирование и активация эндотелиоцитов имеет разные последствия: индукция воспаления, деструкция самих эндоте-

лиоцитов и тканей микроокружения, начало реакций адаптивного иммунитета или ангиогенез [39]. Наиболее вероятным механизмом первичного инфицирования ГМ клеток *C. pneumoniae* является попадание возбудителя в стенку сосудов по *vasa vasorum* — сосудам сосудов. Инфицирование ГМ клеток приводит к повреждению цитоплазмы и миофибрилолизу, жировой инволюции, клеточной дефрагментации, разрыву клеток, распространению микроорганизмов во внеклеточном пространстве.

Стадия липидных пятен и полос характеризуется реализацией клеточного ответа на инфицирование *C. pneumoniae*. Повреждение эндотелия является следствием адгезии и инфильтрации интимы моноцитами крови, которые в стенке артерии превращаются в макрофаги. Макрофаги фагоцитируют фрагменты инфицированных и разрушенных ГМ клеток, а также липиды, микроколонии хламидофил и гликоген. Кроме того, макрофаги могут сливаться и образовывать гигантские многоядерные фагоцитирующие клетки. Своему названию «пенистые клетки» макрофаги в стенке артерии обязаны характерным по виду включениям, содержащим плеоморфные хламидофилы.

Атероматозная масса, которая, наряду с холестериновыми включениями, образует некротическое ядро атеросклеротической бляшки в фиброзно-некротическую стадию атеросклероза, формируется вследствие разрушения содержащих колонии хламидофил ГМ клеток, макрофагов, размножения бактерий во внеклеточном пространстве. Холестериновые включения атероматозной массы образуются из элементов погибших бактерий и участков клеточных стенок. Исходом хронического воспаления является формирование фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки. Кроме наличия фиброзной капсулы и атероматозной массы, поздняя стадия атеросклероза характеризуется процессом ангиогенеза в атеросклеротической бляшке, который необходим для поступления моноцитов крови в глубь сосудистой стенки к очагам хламидофильной инфекции. Разрыв новообразованных сосудов, контакт элементов атероматозной массы с кровью служит поводом к началу тромбоза. Как тромбоз, так и рост атеросклеротической бляшки и обтурация ею просвета артерии служат причинами возникновения ассоциированных с атеросклерозом заболеваний и их осложнений [4]. Новые данные о патогенезе атеросклероза представлены в таблице.

Таблица

Новые представления о патогенезе атеросклероза (Shor A., 2007)

Новые представления о патогенезе атеросклероза		
Стадия	Прежние данные	Новые данные
Первичное повреждение	Первичное накопление липопротеидов в интимае	Ультраструктурно связано с инфицированием эндотелия, гладкомышечных клеток <i>C. pneumoniae</i> , повреждением цитоплазмы и миофибрилолизом, жировой инволюцией, последующей клеточной дефрагментацией, разрывом клеток, распространением микроорганизмов во внеклеточном пространстве
Липидные полосы или пятна	Представляют собой изменения эндотелия, связанные с адгезией и инфильтрацией моноцитами, которые становятся макрофагами и фагоцитируют жир с формированием пенистых клеток	Клеточный ответ на повреждение и инфицирование. Макрофаги фагоцитируют и содержат не только липиды, но также фрагменты ГМК, хламидофилы, гликоген. Макрофаги сливаются и образуют гигантские многоядерные фагоцитирующие клетки
Фиброзно-некротическая стадия	Фибролипидная бляшка. Некротическое ядро состоит из липидных включений в виде мелких мембранных липидных структур, полостей, плотных телец и неизвестных включений. Липофусциновые включения образуются из липидов. Холестериновые включения образуются в процессе накопления холестерина	Некротическое ядро атеросклеротической бляшки состоит из микроколоний ЭТ хламидофил и частей погибших клеток. Атероматозная масса формируется вследствие размножения бактерий, некроза пенистых клеток и последующей дисперсией бактерий. Липофусцин образуется из внутриклеточных вакуолей, в некоторых из них отмечено почкование ЭТ хламидофил. Холестериновые включения образуются из погибших бактерий и участков клеточных стенок
Поздняя стадия	Фиброз. Проплиферация ГМК и формирование коллагена. Апоптоз ГМК. Геморрагические явления. Растрескивание, разрыв, изъязвление вторичны по отношению к формированию тромба	Фиброз формируется как исход хронического воспаления. Фибробластическая реакция является завершающей стадией воспаления. Апоптоз клеток развивается после формирования коллагеновых включений. Ангиогенез как часть исхода воспалительного процесса (неоваскуляризация и формирование грануляций). Геморрагии обусловлены разрывом вновь сформированных сосудов

Заключение

Инфекционный процесс, обусловленный *C. Pneumoniae*, характеризуется преимущественно мало- или бессимптомными проявлениями, отсутствием спонтанного выздоровления и хроническим течением. Из четырех возможных вариантов внутриклеточного цикла развития хламидофил наиболее частыми являются реализация полного внутриклеточного цикла развития и персистенция хламидофил. Отсутствие спонтанного выздоровления от хламидофильной инфекции связано с иммунными особенностями возбудителя, которые приводят к неспецифическому воспалительному ответу в первичных и вторичных очагах инфекции. Хламидофильная инфекция характеризуется диссеминацией возбудителя из первичных очагов с помощью циркулирующих моноцитов. Фагоцитированные моноцитами хламидофилы сохраняют свою жизнеспособность и патогенность, возможность реализации полного внутриклеточного цикла развития. Хламидофилы, локализованные вследствие гематогенной диссеминации в эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках сосудистой стенки, индуцируют экспрессию молекул межклеточной адгезии, захват и миграцию лейкоцитов в стенку сосудов, снижение активности эндотелиального оксида азота; усиливают адгезию тромбоцитов и прокоагулянтную активность эндотелия, окисление липопротеидов; способствуют дифференцировке макрофагов в пенистые клетки, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, синтезу соединительной ткани; вызывают некроз и апоптоз клеток. Атеросклероз в условиях гиперхолестеринемии развивается быстрее при наличии в организме не только жизнеспособных, но и инактивированных хламидофил, а также ЛПС клеточной стенки грам-отрицательных бактерий. В случае инактивации патогенных микроорганизмов иммунной системой моноциты и макрофаги могут длительное время поддерживать воспалительный ответ на чужеродные структурные компоненты патогенов, что в сочетании с гиперхолестеринемией ускоряет течение атеросклеротического процесса. Кроме того, опубликованы результаты патолого-анатомических исследований, характеризующие стадии атеросклеротического процесса с точки зрения хламидофильной теории. В целом, современные литературные данные подтверждают единство инфекционно-воспалительного процесса, вызываемого широко распространенным возбудителем — *C. Pneumoniae*, и атеросклероза. Указанные факты делают обоснованной дальнейшую разработку алгоритмов диагностики и лечения хламидофильной инфекции у больных атеросклерозом с его различными клиническими проявлениями.

Литература

- 1 World Health Organization. — <http://www.ktl.fi/monica/index.html>.
2. Futterman, L.G. Fifty percent of patients with coronary artery disease do not have any of the conventional risk factors / L.G. Futterman, L. Lemberg // *Am. J. Crit. Care* — 1998. — V. 7, № 3. — P. 240–244.
3. Никитин, Ю.П. Новые фундаментальные и прикладные основы атерогенеза / Ю.П. Никитин // *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. — 2006. — № 2. — С. 6–14.
4. Shor, A. Chlamydia atherosclerosis lesion: discovery, diagnosis and treatment / A. Shor. — London.: Springer — Verlag London Limited, 2007. — 170 p.
5. Saikku, P. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction / P. Saikku [et. al.] // *Lancet*. — 1988. — V. 2, № 8618. — P. 983–986.
6. Volanen, I. Increased aortic intima-media thickness in 11-year-old healthy children with persistent Chlamydia pneumoniae seropositivity / I. Volanen [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2006. — V. 26, № 3. — P. 649–655.
7. Miyashita, M. Association of chronic infection of Chlamydia pneumoniae and coronary heart disease in Japan / M. Miyashita [et al.] // *Internal Medicine*. — 1998. — V. 37, № 11. — P. 913–916.
8. Позняк, А.Л. Современные аспекты диагностики мочевого хламидийной инфекции / А.Л. Позняк [и др.] // *Клинико-лабораторный консилиум*. — 2009. — Т. 28, № 3. — С. 57–72.
9. Карпунина, Н.С. Chlamydophila pneumoniae и атерогенез: свидетель или главный подозреваемый? (обзор) / Н.С. Карпунина, А.В. Туев // *Медицинский альманах*. — 2010. — Т.13, № 4. — С. 252–257.
10. Mitusch, R. Asymptomatic carotid atherosclerosis is associated with circulating chlamydia pneumoniae DNA in younger normotensive subjects in a general population survey / R. Mitusch [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — V. 25, № 2. — P. 386–391.
11. Watson, C. Role of Chlamydia pneumoniae in atherosclerosis / C. Watson, N.J. Alp // *Clinical Science*. — 2008. — V. 114. — P. 509–531.
12. Герасимова, Н.М. Новая классификация хламидий и ее значение для практики / Н.М. Герасимова, Н.В. Кунгуров, Ю.А. Бажин // *ИППП*. — 2001. — № 1. — С. 14–18.
13. Аверьянов, А.В. Хламидийная и микоплазменная инфекция в патологии нижних дыхательных путей / А.В. Аверьянов // *Лечебное дело*. — 2009. — № 4. — С. 52–62.
14. Hammerschlag, M.R. Current knowledge of Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis / M.R. Hammerschlag // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 1998. — V. 17, № 5. — P. 305–308.
15. Grayston, J.T. Chlamydia pneumoniae sp. nov. for Chlamydiae sp. Strein TWAR / J.T. Grayston [et al.] // *Int. J. Syst. Bacteriol.* — 1989. — V. 39. — P. 88–90.
16. Гранитов, В.М. Хламидиозы / В.М. Гранитов — М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. — 197 с.
17. Stephens, R.S. Chlamydia. Intracellular Biology, Pathogenesis, and Immunity / R.S. Stephens. — Washington: ASM Press, 1999 — P. 143–146.
18. Лобзин, Ю.В. Хламидийные инфекции. Диагностика, клиника, лечение, реабилитация : руководство для врачей / Ю.В. Лобзин, А.Л. Позняк, С.Н. Сидорчук. — СПб: Фолиант, 2010. — 488 с.

19. Молочков, В.А. Урогенитальный хламидиоз / В.А. Молочков — М.: Бином, 2006. — 208 с.
20. Яковлев, В.М. Сосудистый эндотелий и хламидийная инфекция / В.М. Яковлев, А.И. Новиков — М.: Медицина, 2000. — 172 с.
21. Савенкова М.С. Респираторный хламидиоз у детей / М.С. Савенкова, М.П. Савенков // Лечебное дело. — 2007. — № 1. — С. 19–29.
22. Батыршина, С.В. Урогенитальный хламидиоз: проблемы, возможности и перспективы диагностики, терапии и профилактики / С.В. Батыршина // Практическая медицина. — 2010. — № 2. — С. 73–80.
23. Gieffers, J. Phagocytes transmit Chlamydia pneumoniae from the lungs to the vasculature / J. Gieffers [et al.] // Eur. Respir. J. — 2004. — V. 23. — P. 506–510.
24. Airene, S. Chlamydia pneumoniae infection in human monocytes / S. Airene [et al.] // Infection and immunity. — 1999. — V. 67, № 3. — P. 1445–1449.
25. Yong, E.C. Differential antimicrobial activity of human mononuclear phagocytes against the human biovars of Chlamydia trachomatis / E.C. Yong, E.Y. Chi, C.C. Kuo // J. Immunol. — 1987. — V. 139. — P. 1297–1302.
26. Engelmann M.G. Chronic perivascular inoculation with Chlamydia pneumoniae results in plaque formation in vivo / M.G. Engelmann [et al.] // Laboratory investigation. — 2006. — V. 86. — P. 467–476.
27. Пашко, Ю.П. Особенности распространения в организме Chlamydia trachomatis при хроническом течении урогенитального хламидиоза и детекция возбудителя в сыворотке крови / Ю.П. Пашко [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2010. — № 7. — С. 50–57.
28. Funk, J.L. Lipopolysaccharide stimulation of RAW 264.7 macrophages induces lipid accumulation and foam cell formation / J.L. Funk [et al.] // Atherosclerosis. — 1993. — V. 98. — P. 67–82.
29. Huittinen, T. Synergistic effect of persistent Chlamydia pneumoniae infection, autoimmunity, and inflammation on coronary risk / T. Huittinen [et al.] // Circulation. — 2003. — V. 107, № 20. — P. 2566–2570.
30. Nabipour, I. The association of metabolic syndrome and Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, cytomegalovirus, and herpes simplex virus type 1: the Persian gulf healthy heart study / I. Nabipour [et al.] // Cardiovascular diabetology. — 2006. — V. 5, № 25. — <http://www.cardiab.com/content/5/1/25>.
31. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса / В.Н. Титов // Российский кардиологический журнал. — 1999. — № 5. — <http://medi.ru/doc/6690510.htm>.
32. Rosenfeld, M.E. Chlamydia, inflammation and atherogenesis / M.E. Rosenfeld [et al.] // The journal of infectious diseases. — 2000. — V. 181. — P. 492–497.
33. Fazio, G. Atherosclerosis, inflammation and Chlamydia pneumoniae / G. Fazio [et al.] // World journal of cardiology. — 2009. — V. 1. — P. 31–40.
34. Jha, H.M. Association of plasma circulatory markers, Chlamydia pneumoniae, and high sensitive C-reactive protein in coronary artery disease patients of India / H.M. Jha [et al.] // Mediators Inflamm. — <http://www.hindawi.com/journals/mi/2009/561532/>
35. Mombouli, J.V. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy / J.V. Mombouli, P.M. Vanhoutte // J. Mol. Cell. Cardiol. — 1999. — V. 31. — P. 61–74.
36. Maxwell, A.J. The role of nitric oxide in atherosclerosis / A.J. Maxwell, J.P. Cooke // Coron. Artery Dis. — 1999. — V. 10. — P. 277–286.
37. Munzel, T. Role for NADPH/NADH oxidase in the modulation of vascular tone / T. Munzel [et al.] // Ann. NY. Acad. Sci. — 1999. — V. 874. — P. 386–400.
38. Ross, R. Atherosclerosis — an inflammatory disease / R. Ross // N. Engl. J. Med. — 1999. — V. 340. — P. 115–126.
39. Фрейдин И.С. Эндотелиальная клетка как мишень действия бактерий и их компонентов / И.С. Фрейдин, Э.А. Старикова // Медицинский академический журнал. — 2010. — Т. 10, № 4. — С. 95–107.

Авторский коллектив:

Позняк Алексей Леонидович — профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, заведующий отделением хронических урогенитальных инфекций амбулаторно-поликлинического центра Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, д.м.н.; тел.: 8-921-937-93-89

Сидорчук Сергей Николаевич — старший преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел. 8-901-300-23-62, e-mail: sergei_sidorchuk@mail.ru

Тарасов Антон Викторович — врач-терапевт терапевтического отделения поликлиники, аспирант Всероссийского центра экстремальной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России; тел.: 8-950-003-81-56, e-mail: tarasovmed@mail.ru