

УДК 543.545:616.008.9

## ВЛИЯНИЕ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ЭТИОЛОГИЮ И ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Е.С. Судакова, А.Н. Панкрушина

Тверской государственной университет

Изучены клинические, биохимические и иммунологические показатели сыворотки крови больных острыми – респираторными вирусными заболеваниями (ОРВИ). Выявлено достоверное увеличение количества лейкоцитов, С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов, а так же достоверное снижение концентрации холестерина в сыворотке крови в группе лиц, имеющих показатели содержания антител к ЦМВ класса IgG > 100 единиц.

**Ключевые слова:** вирусная инфекция, атеросклероз, лейкоцитоз, холестерин, иммуноглобулины.

**Введение.** Взаимоотношение воспаления и атеросклероза являются темой научной дискуссии на протяжении многих лет. В соответствии с современными представлениями медицинской науки, атеросклероз — хроническое воспалительное заболевание стенок крупных артерий [13; 14]. Развитие атеросклероза начинается с повреждения эндотелия кровеносных сосудов и нарушения его функций. Повреждённая стенка сосуда, помимо местной компенсаторной реакции, инициирует мощный системный ответ в виде каскада молекулярных реакций и клеточных процессов, таких как выделение молекул адгезии и факторов хемотаксиса, провоспалительных цитокинов, факторов роста, вовлечение лейкоцитов, выделение костным мозгом клеток-предшественников и их захват сосудистой стенкой для устранения повреждения и т.д. [13]. В норме этот процесс приводит к восстановлению функции эндотелия и гомеостаза; однако, в ряде случаев, при неблагоприятном сочетании факторов риска, процесс может стать патологическим, приводя к деструктивной системной воспалительной реакции [1].

Известно несколько факторов риска, как генетически обусловленных, так и внешних, вызывающих повреждение эндотелия и активизирующих атерогенез: повышенный уровень холестерина (в частности, липопротеина низкой плотности — ЛПНП), повышенный уровень гомоцистеина, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, генетическая предрасположенность, возраст (старение) [14].

Несмотря на то, что факторы риска атеросклероза в настоящее время хорошо известны [14], даже их совокупность не может объяснить более половины клинических случаев атеросклероза. Потому в перечень

факторов риска всё с большей уверенностью вносят и инфекционные болезни.

Как известно, вирусы являются убиквитарными элементами живой природы. Сегодня ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что в реальной жизни абсолютно «чистых», т.е. свободных от вирусов, организмов не существует. Понятно, что недооценка возможного вклада вирусов в этиопатогенез соматических заболеваний и, в частности, атеросклероза вряд ли оправдана. Более того, исходя из последних достижений в изучении вирусов, в литературе высказывается мнение о том, что любую соматическую патологию разумно было бы оценивать и с точки зрения ее возможных инфекционных причин [9].

Среди инфекций, которые сегодня рассматриваются как важные участники патогенеза хронических соматических заболеваний, большая роль отводится так называемым медленным инфекциям. Термин «медленные инфекции» был введен Сигурдссоном (B. Sigurdsson) в 1954 г., когда он впервые сформулировал основные положения учения о медленных инфекциях [12]. «Медленная инфекция» — это форма взаимодействия вируса с организмом хозяина, являющаяся частным случаем персистенции вирусов. Исследования последних лет свидетельствуют, что высокая частота инфекционных заболеваний в раннем детском возрасте, а затем резкий рост соматических и онкологических заболеваний у детей старшего возраста и пожилых людей могут быть следствием хронического рецидивирующего течения воспалительных, иммунопатологических и деструктивно-дистрофических процессов в органах и тканях, обусловленных персистенцией инфекционных агентов.

Цель – изучение влияния вирусной инфекции на клинические, биохимические и иммунологические параметры крови и ее взаимосвязь с атеросклерозом.

**Материал и методика.** Экспериментальная часть работы выполнялась на базе МУЗ городской клинической больницы №6 г. Твери. Обследовано 30 человек в возрасте от 25 до 50 лет мужского и женского пола. Опытную группу составили 20 человек, больных ОРВИ и 10 практически здоровых, которые были отнесены в контрольную группу. Кровь у заболевших забиралась на 2–3 сутки с момента болезни. В проведении иммунологического анализа участвовали 100 человек, из которых 1 опытную группу составили 66 человек с наличием антител класса IgG+ (определяли Анти-ЦМВ IgG с наборами фирмы «Диагностические системы»). Опытную группу 2 составили 7 человек с наличием антител класса IgM+ к ЦМВ (определяли Анти-ЦМВ IgM с наборами фирмы «Диагностические системы»). Опытную группу 3 составили 7 человек с острыми респираторными вирусными заболеваниями (выявляли по диагнозу врача). Контрольную группу составили 10 человек с отрицательными результатами определения

маркеров ЦМВ – антител класса IgG (определяли Анти-ЦМВ IgG с наборами фирмы «Диагностические системы»).

О состоянии здоровья испытуемых судили по анамнестическим данным, результатам предварительного медицинского осмотра и анализу историй болезней. Кровь для определения клинических и биохимических параметров крови брали из локтевой вены натощак (после примерно 12 ч голодания, воздержания от приема алкоголя курения), между 7 и 9 часами утра, при минимальной физической активности непосредственно перед взятием [7]. Общий холестерин (ОХ) определяли ферментативным методом с использованием реагентов, производимых фирмой Вектор – Бест в соответствии с международными требованиями и автоанализатора Saphir-400. Уровень креатинина (К) и мочевины (М1) в сыворотке крови определяли кинетическим методом с использованием реагентов фирмы Диакон – ДС. Реагентами этой же фирмы определяли общий белок (ОБ) биуретовым методом. Клинический анализ крови выполнялся с помощью автоанализатора ADVIA 60.

В работе применяли формулы для определения биологического возраста (БВ) и должного биологического возраста (ДБВ), представленные Л.М. Белозеровой [4], которые рассчитываются как:

$BV = 91,1512 - 1,17 \times M + 0,5683 \times COЭ - 0,4346 \times ОБ + 2,2088 \times M1 - 0,6613 \times K$ ,  
где М–моноциты, СОЭ–скорость оседания эритроцитов, ОБ–общий белок, М1–мочевина, К–креатинин

$$ДБВ = 53,2891 + 0,2793 \times ХВ,$$

где ХВ–хронологический возраст

Для статистической обработки результатов использовали Microsoft Excel (2007).

**Результаты и обсуждение.** С целью сравнения темпов старения здоровых людей контрольной группы и людей, больных вирусной инфекцией опытной группы, были рассчитаны величины БВ, ХВ и ДБВ. Получены следующие результаты: и в опытной, и в контрольной группах значение БВ превышает значение ХВ, однако этот показатель ниже величины ДБВ (табл. 1).

Таблица 1

Возраст обследуемых, больных ОРВИ и практически здоровых людей, рассчитанный на основе биохимического и клинического анализа крови в условных годах

Группа	ХВ, лет	БВ, у.г.	ДБВ, у.г.
Опытная	38,4±1,96	48,65±2,79	64,01±0,55
Контрольная	35,9±2,32	48,49±3,12	63,31±0,65

Необходимо отметить, что процесс старения в обеих группах протекает физиологически нормально, согласно своему возрастному

диапазону. Таким образом, существенных изменений при определении этих показателей в обеих группах не наблюдалось, что может быть связано с «медленным» воздействием вирусной инфекции на серьёзные изменения работы органов.

Таблица 2  
Изменение клинических и биохимических показателей крови у испытуемых опытной и контрольной групп

Группа	Возраст	Лейкоцитоз	СОЭ, мм/ч 10–15	СРБ, мг/л 1–6	ОБ, г/л 60–80	М, ммоль/л 3,5–9	К, ммоль/л 60–132	ХС, мм/л 3,2–5,2
Опыт	38,4± 1,96	7,63± 0,26	21,65± 2,33	18,8± 2,59	0,3± 1,53	5,34± 0,27	104,65± 3,74	4,375± 0,1
Контроль	35,9± 3,37	4,84± 0,21*	7,3± 0,98*	5,2± 0,68*	0,6± 1,65	4,88± 0,32	87,4± 5,3	4,07± 0,21

Примечание. \* – достоверные различия по отношению к соответствующим показателям в опытной и контрольной группах ( $P \leq 0,01$ ).

При сравнении значений клинических и биохимических показателей крови лиц опытной и контрольной групп выявилось достоверное увеличение значений уровня лейкоцитоза, С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов ( $P < 0,01$ ). Так значение уровня лейкоцитоза в контрольной группе с  $4,84 \pm 0,21$  увеличилось до  $7,63 \pm 0,26$  в опытной, величина С-реактивного белка возросла с  $5,2 \pm 0,68$  до  $18,8 \pm 2,59$  и значение скорости оседания эритроцитов увеличилось с  $7,3 \pm 0,98$  до  $21,65 \pm 2,33$  (табл. 2).

СРБ – центральный белок острой фазы. Концентрация СРБ изменяется в ответ на усиление тяжести воспаления или на его уменьшение. Именно поэтому измерение уровней этого белка широко применяется для мониторинга и контроля эффективности терапии бактериальных и вирусных инфекций, хронических воспалительных заболеваний, онкологических заболеваний. Принято считать, что повышение уровня СРБ до 100 мг/л и выше указывает на присутствие бактериальной инфекции, а повышение СРБ в пределах 20-30 мг/л свидетельствует о наличии вирусной [5; 6]. Таким образом, полученные данные в нашей работе указывают именно на преобладание вирусной инфекции. СОЭ – скорость оседания эритроцитов – неспецифический лабораторный показатель крови. Изменение СОЭ может служить косвенным признаком текущего воспалительного или иного патологического процесса [3]. Увеличение уровня лейкоцитов является основой защитной воспалительной реакции при бактериальной инфекции. Известно, что нейтрофилы участвуют в заглатывании, переваривании и выделении ряда высокоактивных веществ. При этом возникает целый ряд кислородозависимых и кислородонезависимых защитных реакций, продукты которых (супероксид  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH$  и др.)

обладают мощным бактерицидным действием и в то же время способны повреждать собственные клетки хозяина. Кроме того, полиморфноядерные лейкоциты (ПМЛ) выделяют лизосомальные гидролазы, катепсины и эластазу, которая отслаивает эндотелиоциты от базальной мембраны. Биоокислители ( $O_2$ ,  $H_2O_2$ ) разрушают ингибиторы протеаз и провоцируют образование медиаторов проницаемости, которые, наряду с системой комплемента, способствуют фокусированию нейтрофилов в очаге воспаления.

Сравнительно недавно участие нейтрофилов в развитии воспалительного процесса при респираторных вирусных инфекциях практически отрицалось. Полагали, что это исключительная прерогатива бактерий. Тем не менее, в последние годы представлены убедительные данные о значительном вкладе нейтрофилов в процессы образования активных форм кислорода (АФК) при гриппе. Доказано, что одним из основных механизмов воспалительного процесса при гриппе является образование свободных радикалов кислорода. С генерированием этих форм связаны мутагенез, протеолитическая активация вируса гриппа, цитопатический эффект вирусной инфекции, деструкция капиллярной сети и стенок капилляров, развитие сливных пневмоний с отеком легких. Установлено также, что липидная пероксидация (ЛП), активируемая вирусом гриппа в клетках легкого, является одним из узловых метаболических процессов наряду с генерацией АФК. Именно эти процессы определяют тяжесть и распространенность воспалительной реакции. При резкой активации АФК и ЛП ферментная защита от них в виде супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатион-пероксидазы и аскорбиновой кислоты становится недостаточной. Преимущественная генерация при гриппе гипохлорида, который является мощным неспецифическим окислителем, способным окислять не только липиды, но и белки, безусловно, требует переоценки стратегии антиоксидантной терапии при гриппе, с подключением не только токоферола, ионола, но и более эффективной супероксиддисмутазы. Увеличение числа нейтрофилов (нейтрофилез, нейтрофилия, нейтроцитоз), как правило, сочетается с увеличением общего числа лейкоцитов в крови [11].

Таким образом, отмечено достоверное изменение показателей СОЭ, С-реактивного белка и лейкоцитоза у больных ОРВИ, постоянное увеличение которых может привести к "надрыву" иммунной системы и истощению организма с последующим нарушением различных систем органов, в том числе и кровеносной системы.

Тем не менее, для установления взаимосвязи между «медленной» инфекцией и атеросклерозом необходим ряд дополнительных исследований, в том числе определение ХС, ТГ и ЛПВП. Выбор для исследования подобных биохимических параметров основывается на их незамедлительном изменении в ответ на активное размножение

вирусной инфекции и отягощения состояния здоровья организма при атеросклеротическом процессе [10].

Иммуноглобулины являются протеинами, которые выполняют функцию специфических антител в ответ на стимуляцию антигеном и ответственны за гуморальный иммунитет. IgM - этот вид антител появляется раньше всего при контакте с антигеном (микробом), повышение их титра (содержания) в крови свидетельствует об остром воспалительном процессе. Снижение их содержания свидетельствует о дефиците гуморального иммунитета. Содержание IgM снижается при хронической вирусной инфекции, заболеваниях, приводящих к истощению иммунной системы. IgG – антитела, обеспечивающие длительный гуморальный иммунитет при инфекционных заболеваниях, т.е. представляют антитела вторичного иммунного ответа на чужеродные вещества. Содержание этого класса иммуноглобулинов повышается при хронических и возвратных инфекциях [8].

Таблица 3  
Динамика биохимических показателей крови у больных ЦМВ и ОРЗ

Группа	ХС (ммоль/л) 4,4–5,6	ТГ (ммоль/л) 0,41–1,8	ЛПВП (ммоль/л) 0,92–1,95	ЭХС/ХС
IgG+( $\leq$ 100)	5,6 $\pm$ 0,28	1,07 $\pm$ 0,09*	1,85 $\pm$ 0,1	–
IgG+( $\geq$ 100)	4,9 $\pm$ 0,34*	0,69 $\pm$ 0,09*	1,61 $\pm$ 0,29*	–
IgM+	5,5 $\pm$ 0,13	0,55 $\pm$ 0,09	1,9 $\pm$ 0,08	1,98 $\pm$ 0,12
ОРЗ(1 день)	3,96 $\pm$ 0,23*	1,12 $\pm$ 0,24*	1,44 $\pm$ 0,11*	1,69 $\pm$ 0,57
IgG (контрольная)	5,47 $\pm$ 0,19	0,53 $\pm$ 0,03	1,88 $\pm$ 0,04	1,95 $\pm$ 0,04

Примечание. \* – достоверная разница при  $P \leq 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

Выявлено достоверное снижение концентрации холестерина в сыворотке крови в группе лиц, имеющих показатели содержания антител к цитомегаловирусной инфекции класса IgG более 100 единиц (4,9 $\pm$ 0,34 ммоль/л) по сравнению с группой содержанием антител менее 100 единиц (5,6 $\pm$ 0,28 ммоль/л), так и с контрольной группой (5,47 $\pm$ 0,19 ммоль/л) (табл. 3). Так как высокие величины содержания антител расценивались как реактивация имеющейся цитомегаловирусной инфекции, можно предположить, что активное размножение вируса при реактивации инфекции ведёт к деструктивно – дистрофическим процессам в органах и тканях, и, в свою очередь, к развитию атеросклероза

### Список литературы

1. Алибек К., Пащикова А. Инфекция как фактор развития атеросклероза:

- современные представления и перспективы лечения // *Врачебное дело*. 2007. № 3. С. 3–13.
2. *Амвросьева Т.В., Вотяков В.И., Дьяконова О.В.* Вирусы как фактор риска атеросклероза // *Медицинские новости*. 1995. № 2. С. 9–20.
  3. *Амелюшкина В.А.* СОЭ – методы определения и клиническое значение // *Лабораторная диагностика* / ред. В.В. Долгов, О.П. Шевченко. М.: Реафарм, 2005. С. 107–109.
  4. *Белозерова Л.М.* Определение биологического возраста по анализу крови // *Клиническая геронтология*. 2006. Т. 12, № 3. С. 50–52.
  5. *Вельков В.В.* Атеросклероз: артиллерия бьёт по своим // *Химия и жизнь*. 2006. № 12. С. 31–36.
  6. *Вельков В.В.* С-реактивный белок: новые возможности для лабораторной диагностики // *Лаборатория*. 2006. № 3. С. 6–10.
  7. *Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е., Долгов В.В.* Лабораторная гематология. М.; Тверь: Триада, 2006. 224 с.
  8. *Кишкун А.А.* Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2008. 976 с.
  9. *Олдстоун М.Б.* Как вирусы влияют на функции клеток // *В мире науки*. 1989. № 10. С. 28–35.
  10. *Панкрушина А.Н., Орлова Н.В.* Изучение влияния цитомегаловирусной инфекции на развитие атеросклеротического процесса // *Вестн. Твергос. ун-та. Сер. Биология и экология*. 2007. Вып.5, № 21 (49). С. 83–86.
  11. Своеобразие вирусного воспаления на клеточном уровне [Электрон. ресурс]. Режим доступа: <http://meduniver.com/medical/microbiology/101.html> (дата обращения: 20.01.2012).
  12. *Юлиш Е.И., Нагорная Н.В.* Хронические внутриклеточные инфекции и сердечно-сосудистые патологии // *Здоровье ребенка*. 2007. № 2 (5). С. 53–59.
  13. *Goldschmidt–Clermant P.Y., Creager M.A., Lorsordo D.W., Lam G.K., Wassef M., Dzau V.J.* Atherosclerosis 2005: recent discoveries and novel hypotheses // *Circulation*. 2005. Vol. 112. P. 3348–3353/
  14. *Lusis A.J.* Atherosclerosis // *Nature*. 2000. Vol. 407, № 6801. P. 233–241.

## **INFLUENCE OF THE VIRUS INFECTION ON THE AETIOLOGY AND PATHOGENY THE ATHEROSCLEROSIS**

**E.S. Sudakova, A.N. Pankrushina**

Tver State University

As a result of researches of whey of blood of patients some data concerning interaction of a virus infection and an atherosclerosis have been obtained. The authentic increase in value of leukocytosis level, C-reactive protein and speed

of subsidence red blood cells has been noted. And as authentic decrease in concentration of cholesterol in blood whey in a group of persons, having indicators of the maintenance of antibodies to cytomegalovirus class IgG>100 units is noted.

**Keywords:** *virus infection, atherosclerosis, leukocytosis, cholesterol, immunoglobulins.*

*Об авторах:*

СУДАКОВА Евгения Сергеевна–аспирант кафедры биомедицины, ФГБОУ ВПО «Тверской государственный университет», 170100, Тверь, ул. Желябова, д. 33, e-mail: Miss.kaskad @yandex.ru

ПАНКРУШИНА Алла Николаевна–доктор биологических наук, профессор кафедры биомедицины, ФГБОУ ВПО «Тверской государственный университет», 170100, Тверь, ул. Желябова, д. 33, e-mail: alla.pankrushina@mail.ru