

ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ ВИРУСА ГРИППА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: НАСКОЛЬКО ЭФФЕКТИВНА ПРЕВЕНЦИЯ?**О.В. Решетников, С.А. Курилович, Ю.П. Никитин***ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН,
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Приведены данные литературы, а также результаты собственных исследований, касающиеся некоторых аспектов связи гриппозной инфекции и сердечно-сосудистых заболеваний. Выявленные грипп-индуцированная эндотелиальная дисфункция, изменения метаболизма липопротеинов, воспаление, воздействие на атеросклеротические бляшки поддерживают мнение о роли гриппозной инфекции в качестве важного фактора сердечно-сосудистого риска. Обсуждается вопрос о целесообразности вакцинации против вирусов гриппа, поскольку это может оказаться важным фрагментом стратегии для кратко- и долгосрочной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с инфекциями.

Ключевые слова: вирус гриппа, сердечно-сосудистые заболевания, инфаркт миокарда, профилактика.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает оставаться одной из главных причин смертности в мире. Атеросклероз вносит основной вклад в патогенез ИБС. Хотя многое известно о патогенетических механизмах формирования атеросклеротической бляшки, причины ее образования остаются неясными. Хорошо известные факторы риска развития атеросклероза, такие как артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, табакокурение, генетическая предрасположенность и др., могут объяснить не более половины случаев атеросклероза. Идентификация дополнительных факторов, влияющих на атерогенез, необходима для развития терапевтических стратегий, которые далее смогут снизить заболеваемость атеросклерозом и рестенозом. Поэтому попытки первичной и вторичной профилактики, сфокусированные на модификации факторов риска, обратном развитии процесса, лежащего в основе болезни и предотвращении прогрессирования, становятся все более важными.

Главная причина ИБС – атеросклероз – является длительным процессом, характеризующимся образованием липидных и фибропролиферативных бляшек, которые могут уменьшить просвет коронарных артерий, приводя к стенокардии или острому инфаркту миокарда (ОИМ). В последние два десятилетия стало очевидным, что атеросклероз представляет собой больше чем просто накопление липидов в артериальной стенке. Сейчас атеросклероз считается комплексным процессом, частично опосредуемым эндотелиальной дисфункцией и нейрогормональными веществами, образуемыми эндотелием, такими как факторы роста, цитокины и молекулы эндотелиального прилипания лейкоцитов [1, 2].

Данные литературы свидетельствуют о том, что в развитии ИБС определенную роль могут играть внутриклеточные инфекционные агенты, в первую очередь *Chlamydomphila pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, инфекции, связанные с заболеваниями пародонта (*Porphyromonas gingivalis*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Enterobacter*

Решетников Олег Владимирович – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии

Курилович Светлана Арсентьевна – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией гастроэнтерологии, e-mail: kurilovich@yandex.ru

Никитин Юрий Петрович – д-р мед. наук, проф. академик РАМН, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, e-mail: yuri-nikitin@ngs.ru

hormaechei герпесвирусы (включая цитомегаловирус), вирусы гепатитов В и С, вирус гриппа А и вирус ВИЧ. Тем не менее существуют значительные различия в уровне доказательности данных, подтверждающих связь инфектов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В некоторых случаях инфекционные агенты находят в атеросклеротических бляшках, и жизнеспособные организмы могут быть непосредственно изолированы от них. В других случаях эта ассоциация полностью основана на выявлении биомаркеров и, как исключение, при ВИЧ-инфекции является следствием антиретровирусной терапии [3].

Это доказывает целесообразность изучения принципиально новых методов профилактики, к которым относится антибактериальная, противовирусная и иммуномодулирующая терапия, а также вакцинация групп риска [4, 5]. Особый интерес в этом контексте в последнее время прикован к вирусу гриппа.

Вирусы гриппа (ВГ) являются членами семейства Orthomyxoviridae и делятся на три типа (А, В и С) в зависимости от различий в матрице белка и нуклеопротеидов. Вирусы типа А (наиболее патогенные для человека) подразделяются на подтипы на основе двух поверхностных антигенов — гемагглютинина (Н) и нейраминидазы (N), образуя комбинации 16 различных подтипов гемагглютинина (Н1-Н16) и 9 подтипов нейраминидазы (N1-N9). На сегодняшний день в человеческой популяции широко распространены только три комбинации (Н1N1, Н2N2 и Н3N2) [6].

Гриппозная инфекция стала важным направлением активности как государственных, так и медицинских структур из-за высокого уровня клинических и общественных последствий для здоровья населения России. В последние годы чрезвычайно возросла выявляемость нетипичных для человека вирусов. Так, например, в 2009 г. так называемый свиной грипп, вызванный штаммом ВГ типа А (Н1N1) (S-OIV), стал причиной нескольких вспышек лихорадочных респираторных инфекций в диапазоне от самопроизвольно излеченной инфекции до тяжелой и даже опасной для жизни болезни. Некоторые специалисты считают, что S-IIV может также рассматриваться в качестве потенциального биологического оружия, что может повлиять на функции сердечно-сосудистой системы в калейдоскопе гуморальных, биологических и биохимических механизмов при острых эпизодах ишемии. Вероятно, разумно предполагать любое инфицирование ВГ как фактор, который является триггером декомпенсации для предрасположенных лиц (например, с уже существующей

шей ИБС) за порог, который ускоряет развитие сердечно-сосудистых событий при взаимодействии с другими известными (традиционными) факторами риска. Вирус-индуцированная эндотелиальная дисфункция, изменения метаболизма липопротеинов, дестабилизация атеросклеротической бляшки и воспаление с привлечением в очаг огромного количества цитокинов и других метаболитов могут дополнительно поддерживать роль инфекции гриппа как крайне негативный фактор сердечно-сосудистого риска. В связи с этим представляется крайне важным вакцинация населения против этих вирусов для снижения риска возникновения кардиоваскулярных событий [7].

Известно, что сердечно-сосудистые катастрофы (ОИМ, мозговой инсульт) чаще происходят в холодное время года, совпадая по времени с эпидемиями гриппа и других острых респираторных заболеваний. В США, по данным 2-го Национального Регистра Инфаркта Миокарда, заболеваемость ОИМ на 59 % выше зимой, чем летом [8]. Отмечено, что в субтропических регионах, где отсутствуют значительные колебания климата в течение года, такой разницы в сезонности нет.

Уникальные данные были опубликованы в 2011 г. группой исследователей из Лондона и Гонконга. Еженедельный мониторинг клинических и лабораторных данных эпиднадзора за ВГ, температуры окружающей среды и влажности, а также показателей, связанных с ОИМ (госпитализации и летальные случаи), проводился в Англии и Уэльсе (совместно) и Гонконге в течение 1998–2008 г. При использовании регрессионной модели Пуассона, которая включала факторы окружающей среды и сезонные переменные, оказалось, что в двух контрастных популяциях (умеренный морской или тропический климат) смертность от ОИМ была максимальной в зимнее время, зеркально отражая пик активности ВГ, не взирая на другие изученные параметры. Так, в Великобритании с ВГ были связаны 3,1–3,4 % случаев ОИМ и 0,7–1,2 % госпитализаций по этому поводу, даже будучи несколько ниже соответствующих показателей в Гонконге — 3,9–5,6 и 3,0–3,3 % [9].

Давно замечено, что больные ОИМ сообщают о перенесенных острых респираторных инфекциях непосредственно перед возникновением ИМ. Финские исследователи, проанализировав медицинские карты 3 тыс. мужчин, доказали 30%-е увеличение заболеваемости ОИМ у лиц, незадолго перед этим перенесших респираторные инфекции [10].

Данные Британского исследования Disease Analyzer Mediplus primary care database, в том числе в общей сложности 11 155 случаев ОИМ и 9208 случаев мозгового инсульта, представили убедительные доказательства возникновения повышенного риска как ОИМ, так и инсульта в течение 7 дней после недавних респираторных инфекций. Отношение шансов (ОШ) составило 2,10 (95 % доверительный интервал [ДИ] 1,38–3,21) для ОИМ и 1,92 (95 % ДИ 1,24–2,97) для мозгового инсульта [11].

Проведенные в XXI в. исследования показали снижение риска возникновения сердечно-сосудистых катастроф у лиц, подвергшихся вакцинации против ВГ. Исследователи в Сиэтле (США) изучили 342 случая внезапной смерти у лиц без клинических проявлений ИБС и 549 здоровых лиц. Вакцинация была ранее проведена в 23 % случаев внезапной смерти и в 32 % в контроле, таким образом прививка снижала частоту остановки сердца на 49 % (ОШ 0,51; 95 % ДИ 0,33–0,79) [12].

В другом исследовании по типу «случай–контроль» в Хьюстоне (США) изучено 109 пациентов с ИБС, у которых возникли новые коронарные события в период эпидемии гриппа, и 109 лиц со стабильным течением ИБС. У вакцинированных лиц ОШ для ОИМ составило 0,33 (95 % ДИ 0,13–0,82) [13]. Во Франции были опрошены пациенты с негеморрагическим инсультом и контрольная группа лиц без сердечно-сосудистых заболеваний. Сообщалось, что ранее были вакцинированы 46,7 % пациентов и 59,4 % лиц контрольной группы, таким образом, риск возникновения инсульта среди вакцинированных составил 0,50 (95 % ДИ 0,21–0,81) [14].

В клиническом исследовании, проведенном в Аргентине (FLUVACS), 200 пациентов с ОИМ и 101 пациент, перенесших ангиопластику, были рандомизированы для вакцинации против вируса гриппа. Участники наблюдались в течение 6 мес. для выявления новых коронарных событий (смерть, ОИМ или аортокоронарное шунтирование). Смерть наступила в 2 % в группе вакцинированных и в 8 % невакцинированных (относительный риск 0,25; 95 % ДИ 0,07–0,86). Частота нефатального ОИМ составила 4 % в обеих группах. У вакцинированных повторная госпитализация отмечена на 70 % реже. Все три конечные точки зафиксированы у 11 % вакцинированных и у 23 % невакцинированных (относительный риск 0,51, 95 % ДИ 0,30–0,86) [15].

Таким образом, в исследованиях, проведенных в различных регионах у разных категорий пациентов, обнаружено, что при вакцинации

против ВГ риск сердечно-сосудистых катастроф снижается примерно наполовину, однако при субпороговом уровне доказательности.

При этом малоизвестно, насколько разнообразные инфекционные агенты играют роль в развитии атеросклероза в таком непростом, и климатически, и социально, и генетически, регионе, как Западная Сибирь (по сравнению с другими исследованными популяциями).

В ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН на протяжении последнего десятилетия проводились попытки оценить ассоциацию наличия биомаркеров различных, в том числе ранее не исследованных, вирусных, бактериальных и паразитарных агентов с хроническим атеросклерозом.

Спектр определявшихся маркеров включал: антитела к цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса I и II типа, вирусу Эпштейн-Барр, *Chlamydia pneumoniae*, белку теплового шока-60 *Chlamydia*, *Helicobacter pylori*, CagA белку *Helicobacter pylori*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*, *Opisthorchis felinus*, *Giardia lamblia*.

При обследовании 1701 лица обоего пола в возрасте 25–64 года не обнаружено связи между персистенцией в организме *H. pylori* и ИБС, возможно, на фоне крайне высоких показателей инфицированности населения. У хронических носителей хламидийной инфекции ИБС выявлена значительно чаще (в 24,6 %), чем у неинфицированных (12,4 %), и эта связь была независима от традиционных факторов риска этого заболевания. Выявлена также положительная ассоциация хламидиоза с повышенным уровнем общего холестерина [16].

В другом исследовании среди 389 взрослых частота выявления некоторых патогенов была выше у лиц с ИБС, чем в контрольной группе без ИБС. При этом общее число инфекций, выявленных у индивида («infection burden», или «инфекционная нагрузка»), ассоциировалось с большей частотой ИБС и некоторых факторов риска атеросклероза (ниже были уровень общего холестерина и холестерина ЛПВП). Наличие трех инфекций и более существенно увеличивало вероятность ИБС. При сравнении групп обследованных с 0–2 инфекциями и с тремя и более оказалось, что частота ИБС существенно выше во второй группе (21,7 % против 7,7 %; $p = 0,002$). Кроме того, у лиц с маркерами 5–6 инфекций отмечался более высокий уровень систолического и диастолического артериального давления и индекс массы тела, чем у лиц с меньшим числом инфекционных маркеров [17].

Учитывая интерес к связи гриппозной инфекции и ИБС, мы оценили титр антител к разным штаммам ВГ типов А и В у пациентов, недавно перенесших ОИМ, и у здоровых лиц.

Выборка случаев ОИМ проводилась на основе их сплошной регистрации в представительной единице целевой популяции (одном из районов г. Новосибирска) в рамках «Регистра инфаркта миокарда» (по программе ВОЗ). Использовали стандартный метод «горячей регистрации» (hot pursuit), включались мужчины и женщины в возрасте 25–64 лет, у которых выявлены диагностические категории «определенного» и «возможного» ОИМ. Лица, перенесшие ОИМ, обследовались в течение 2–3 месяцев после ОИМ.

Контрольная группа формировалась случайным образом из той же популяции и включала лиц без признаков ИБС (планируемое соотношение случай : контроль 1:1). Исследование проведено в рамках международного проекта НАРПЕЕ (Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: мультицентровое когортное исследование) в 2002–2004 гг. в случайной репрезентативной выборке населения г. Новосибирска.

Протестированы сыворотки 60 лиц, перенесших ОИМ в период эпидемического сезона гриппа (декабрь–март), и 74 лиц контрольной группы без признаков ИБС, обследованных в эти же сроки.

В сыворотке крови определялись маркеры вируса гриппа А (штаммы А/Нов. Каледония/20/99 (H1N1); А/Воронеж/511/200 (H3N2); А/Кумамото/102/02 (H3N2)) и вируса гриппа В (В/Токио/53/99; В/Виктория/504/00). Тестирование проводили в НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург).

Оказалось, что у лиц, перенесших ОИМ, значительно реже отмечались высокие титры антител к двум штаммам ВГ типа А из трех (рис. 1). Различий в титрах антител к ВГ типа В не выявлено.

Ранее в России предприняты попытки оценить титры антител к вирусу гриппа у лиц с ИБС. Содержание антител класса IgG к ВГ типа А было существенно выше у пациентов с клиническими проявлениями прогрессирующего атеросклероза (ОИМ, нестабильная стенокардия, острая коронарная недостаточность) по сравнению с пациентами, у которых при наличии факторов риска атеросклероза клинических признаков ИБС не наблюдалось. Из 25 пациентов с прогрессирующим атеросклерозом у 15 (60 %) выявлен высокий уровень антител к ВГ типа А (А/Сидней/05/97). В группе сравнения

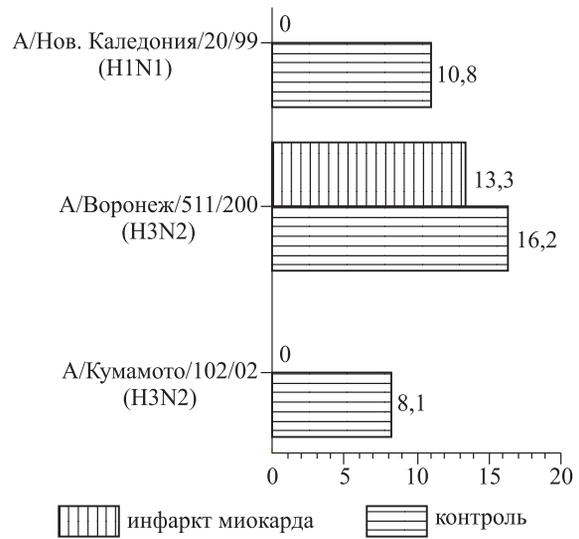


Рис. 1. Частота выявления лиц с высоким титром антител (> 1:80) к вирусу гриппа А (%)

только 2 из 18 (11 %) пациентов имели повышенный уровень специфических антигриппозных антител [18].

Другие авторы не нашли различий в титрах антител к ВГ типов А и В у пациентов с коронарным атеросклерозом и без него при проведении коронарной ангиографии у 218 жителей Австрии [19].

В систематическом обзоре, опубликованном в журнале Lancet, приводятся данные четырех исследований «случай–контроль», в которых было изучено воздействие ВГ при тестировании наличия антител класса IgG методом иммуноферментного анализа либо реакции связывания комплемента в парных образцах сывороток в случае острой и реконвалесцентной гриппозной инфекции. В большинстве исследований не обнаружено ассоциации антител с обострением сердечно-сосудистых заболеваний. При сопоставлении аутопсийного материала легких у лиц, умерших от ОИМ и рака, различий между группами не выявлено [20]. Однако в недавнем исследовании, проведенном в Китае, наличие антител класса IgG к ВГ типов А и В было существенно выше у лиц с ОИМ по сравнению с контролем, даже после учета вклада цитомегаловируса, вируса простого герпеса 1 и 2 типов, аденовирусов, вируса краснухи и *Chlamydia pneumoniae* (ОШ 5,5; 95 % ДИ 1,3–3,0 и 20,3; 95 % ДИ 5,6–0,8 соответственно) [21].

Причинами неоднозначной связи серологических маркеров ВГ с возникновением осложненного атеросклероза, видимо, является нестандартный подход к исследованию ассоциации

Таблица 1

Возможные причины разноречий в оценке эпидемиологической ситуации и прогноза сезонного влияния ВГ на развитие сердечно-сосудистых осложнений

| |
|--|
| Ограниченное число публикаций |
| Небольшое количество обследованных |
| Различный дизайн исследований, неоднородные группы |
| Различия между сроками взятия образцов для исследования и возникновением ОИМ |
| Отсутствие информации о профилактической вакцинации |
| Видовая специфичность антител к разным штаммам ВГ |
| Циркуляция в разных регионах страны (Новосибирск, Санкт-Петербург) и тем более в разных регионах мира (Европа, Россия, Китай) принципиально генетически и антигенно различных штаммов ВГ |
| Влияние других инфекционных и неинфекционных агентов |
| Различающаяся роль традиционных факторов риска в разных популяциях, включающих образ жизни, традиции питания, климатические условия и др. |

разных штаммов ВГ с разнообразными клиническими проявлениями атеросклероза (табл. 1).

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования особенностей влияния разных штаммов и типов ВГ на течение и прогрессирование атеросклероза и его осложнений.

Тем не менее, невзирая на отдельные несоответствия в проведенных исследованиях, общая парадигма понимания влияния ВГ на сердечно-сосудистые и другие заболевания представляется следующей.

Впервые подробно вероятные механизмы влияния вируса гриппа на дестабилизацию атеросклеротической бляшки и внутрисосудистый тромбоз изложили исследователи из США на рубеже последних тысячелетий (табл. 2) [13].

Показано, что начальные атеросклеротические изменения могут служить «резервуаром» для ВГ, поскольку атеросклеротические бляшки, полученные у пациентов с ИБС после коронарного шунтирования, содержали РНК ВГ типа А (H1N1) и (H3N3), в то время как в неповрежденной атеросклерозом зоне артерий этот генетический материал отсутствовал. В связи с этим предложена гипотеза о длительной персистенции ВГ именно в атеросклеротически поврежденной сосудистой стенке [22].

Экспериментальные данные, полученные при помощи иммунологических, иммуноморфологических, биохимических и вирусологических методов, позволили предположить, что различные штаммы ВГ могут проникать в клетки тканей в

сайтах высокой аффинности для липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), которые обеспечивают тем самым клетки холестерином для воспроизводства наружных и внутренних мембран. Российскими исследователями представлены доказательства мимикрии вирусных частиц ВГ и апо-липопротеина В на молекулярном уровне [22].

Установлено, что гриппозная инфекция даже у здоровых лиц молодого возраста влияет на уровень ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов, С-реактивного белка, а также молекул адгезии (SICAM-1 и sVCAM-1) [23].

Способность ЛПВП инфицированных мышей подавлять окисление ЛПНП и индуцированную ЛПНП хемотактическую активность моноцитов в культуре клеток артериальной стенки человека также снижается после инокуляции ВГ. При прогрессировании инфекции, напротив, ЛПНП стимулировали хемотаксис моноцитов. Показано, что потеря ЛПВП противовоспалительных свойств после заражения ВГ связано с повышенной артериальной миграцией макрофагов, что можно предотвратить с помощью введения D-4F - аполипопротеина I-миметика [24].

Изменения в уровнях параоксоназы, тромбоцитарного фактора активации, ацетилгидролазы, церулоплазмينا и аполипопротеина J, происходящие во время острой фазы гриппа, вызывают существенные потери ЛПВП своих противовоспалительных свойств. Активность параоксоназы (группа ферментов, которые снижают интенсивность окислительного стресса в липопротеинах, макрофагах и атеросклеротических повреждениях) и фактор активации тромбоцитов снизились через неделю после инфицирования [3, 7]. В то

Таблица 2

Вероятные механизмы влияния ВГ на атеросклеротические изменения

| |
|--|
| Разрыв бляшки из-за стимуляции воспалительных процессов в ней |
| Активация предшествующих, но неактивных инфекций в бляшке, таких как герпес или цитомегаловирус |
| Стимуляция выработки цитокинов и пролиферация макрофагов, что также может вести к активации металлопротеиназ, которые вызывают разрыв бляшки |
| Прямая индукция эндотелиальной дисфункции |
| Гиперкоагуляция и агрегация тромбоцитов |
| Гипертермия и дегидратация, ведущие к повышению вязкости плазмы |
| Повышение сердечного выброса и, как следствие, повышение механического воздействия на эндотелий |
| Нарушение легочной вентиляции и оксигенации миокарда |
| Психологический дистресс |

же время оказалось, что следствием воздействия ВГ на вирус-специфические Т-клетки, что часто происходит в микроокружении атеросклеротических бляшек, может быть активное внедрение в бляшку антигенов ВГ, которые либо сходны по антигенным характеристикам, либо быстро приспособляются к клеточной стенке клеток-хозяев. Таким образом, мимикрия антигенов ВГ оказывается потенциальным катализатором для индукции или персистенции очага воспаления, которые в конечном итоге приводят к симптоматическому осложнению бляшки [25].

Однако при этом не ясно, насколько антигенная перекрестная реактивность между эпитопами ВГ и эпитопами организма человека может развиваться в микроокружении воспаленной бляшки. Такой механизм не является редкостью для многих хронических воспалительных процессов, но не исключено, что отдельные фрагменты ВГ находились в бляшке, но позже исчезли, например, после элиминации в результате массивного воспалительного ответа.

До настоящего времени не установлено, насколько острая инфекция, вызванная сезонным или атипичным ВГ, может провоцировать пролонгированное воспаление в атеросклеротической бляшке, ее последующий фиброз и прогрессирование гемодинамических нарушений в артериальном русле. Несмотря на многочисленные публикации пока не проведены исследования, которые бы установили влияние перенесенного ВГ на кратковременный (3–6 месяца) или продолжительный баланс атеросклеротической бляшки (прогрессирование фиброза, склероза или десквамации) либо на окружающий ее эндотелий и подлежащие ткани. Исследования ограничены изучением клеточных культур либо, в лучшем случае, селективных линий лабораторных животных (обычно мышей).

Отмечено, что инфицированные ВГ моноциты уменьшают время свертывания крови на 20 % по сравнению с неинфицированными, однако этот эффект отсутствовал в случае использования фактор VII-дефицитной плазмы или введения антител к тканевому фактору (ТФ). Таким образом, стало очевидным, что гриппозная инфекция вызывает сокращение времени свертывания крови и одновременно выраженную экспрессию провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 (но не противовоспалительного ИЛ-10), которые могут индуцировать местные и/или системные прокоагулянтный и воспалительный эффекты, предрасполагающие к прогрессированию атеросклероза и даже разрыву бляшки [26].

Существуют доказательства того, что так называемые «ранние» цитокины являются причи-

ной многих клинических признаков ВГ, в том числе его влияния на течение ОИМ. Ранние цитокины секретируются в неиммунологических клетках в месте инфекции, отвечая за локальные воспалительные реакции, а также некоторые системные эффекты. Интерферон (ИФН- α), фактор некроза опухоли (ФНО- α) и интерлейкины-1 (ИЛ-1) α и β являются первичными в начале каскада секреции и развертывания действия других цитокинов. Вслед за этим следуют ИЛ-6 и ряд хемотаксических цитокинов, таких как нейтрофил-привлеченный интерлейкин-8 (ИЛ-8), макрофаг-воспалительные протеины и белок, отвечающий за хемоаттракцию моноцитов. ИФН- α , ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 являются типичными примерами цитокинов с плеiotропным эффектом, и все они связаны с гипертермией и другими клиническими проявлениями ВГ. ФНО- α и ИЛ-1 хорошо известны своим существенным стимулирующим воздействием на функции нейтрофилов и макрофагов. Оба цитокина значительно стимулируют молекулы адгезии лейкоцитов для внедрения в эндотелий сосудов, тем самым выполняя посредническую роль для распространения нейтрофилов и / или макрофагов в дыхательных путях. Далее хемокины дают сигнал для направленной миграции нейтрофилов и макрофагов в ткани. Многие из этих ранних цитокинов обладают синергетической активностью, а также модулируют собственный синтез или продукцию других хемокинов [3, 7]. Таким образом, в последние годы была доказана причинно-следственная связь между ВГ и сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе антигенная перекрестная реактивность, повреждение эндотелия и его дисфункция, обезвоживание, приводящее к гипотонии, гемоконцентрации и повышенной вязкости плазмы, высвобождение эндогенных катехоламинов, приводящее к тахикардии и ишемии, психологический стресс, гипоксия, потеря противовоспалительных свойств у ЛПВП, увеличение проникновения макрофагов в артериальную стенку, увеличение производства провоспалительных, протромбогенных цитокинов, индукция прокоагулянтной активности в инфицированных клетках эндотелия, что интегрально приводит к повышенной экспрессии ТФ и, следовательно, к гиперреактивности и гиперагрегации тромбоцитов (рис. 2).

Возможность превентивных мер в отношении ВГ и снижения риска кардиоваскулярных осложнений была темой многих публикаций в прошлом десятилетии. В исследованиях, проведенных в 2000–2004 гг., получены оптимистические данные о снижении частоты сердечно-сосудистых событий у лиц, вакцинированных против

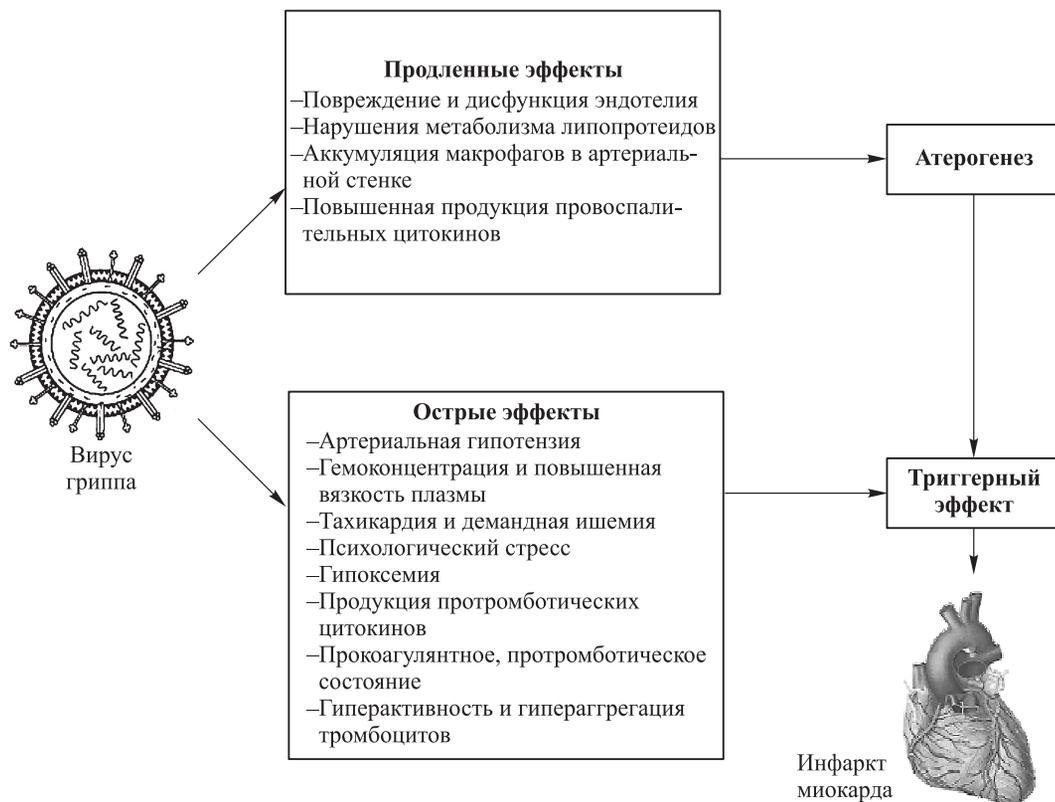


Рис. 2. Патогенетические механизмы участия вируса гриппа в возникновении и прогрессировании коронарной патологии [7, 27 (с изменениями)]

ВГ, примерно наполовину [12–14]. К сожалению, эти исследования имели серьезные методологические дефекты, часть из которых была отражена в табл. 1.

Рандомизированные контролируемые испытания обеспечивают лучшее доказательство защитного эффекта вакцины против неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, а также косвенно указывают на влияние ВГ в отношении сердечно-сосудистых заболеваний.

Так, два недавно опубликованных мета-анализа [20, 28] вызвали некоторое разочарование в возможности вакцинации против ВГ достигнуть снижения заболеваемости и смертности от осложнений атеросклероза. При этом два наиболее показательных исследования (FLUVACS [15] и FLUCAD [29]) не были достаточно крупными и отличались немногочисленными конечными точками сердечно-сосудистых событий. В целом, в двух исследованиях 778 участников были рандомизированы для вакцинации или плацебо. При наблюдении в течение нескольких лет у 35 пациентов произошел ОИМ, а еще 39 умерли в результате сердечно-сосудистых осложнений.

Кроме того, методы рандомизации были не ясны, а риск систематической ошибки описан

как умеренный для FLUVACS, но низкий для FLUCAD по балльной системе; в обоих исследованиях участвовали пациенты с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания. Авторы заключают, что, несмотря на видимый защитный эффект вакцинации против ВГ в отношении сердечно-сосудистой смерти и некоторых других сопутствующих конечных точек, общих данных этих двух рандомизированных контролируемых исследований недостаточно, чтобы оценить эффективность вакцины от гриппа при сердечно-сосудистом заболевании [20].

Во время последних эпидемий гриппа исследователи показали, что лица старше 60 лет (которые подвергаются наибольшему риску заболеваний сердечно-сосудистой системы) обладают уже существующим иммунитетом к обычному сезонному гриппу H1N1, поэтому уровень заболеваемости пандемическим (вызванным новым штаммом – так называемый «свиной» или «птичий» грипп) ВГ может быть несколько ниже среди пожилых лиц. Однако риск осложнений ВГ в этой группе существенно выше.

В недавнем исследовании в Австралии, включавшем 8180 случаев впервые выявленного ОИМ в возрасте 40 лет и старше, вывилось, что заболеваемость ОИМ снизилась на 32 % через 1–14 дней после вакцинации против ВГ и на 18 % через 29–59 дней. Авторы пришли к выводу, что снижение частоты ОИМ особенно заметно при ранней сезонной прививке до середины ноября [30]. Однако исследование по типу «случай–контроль» не вполне удовлетворяет требованиям доказательной медицины.

В последнее время при сезонном гриппе в ряде стран (Великобритания и др.) рекомендуются противовирусные препараты для людей, подверженных высокому риску осложнений (например, с сердечно-сосудистыми заболеваниями), обратившихся за медицинской помощью в течение двух суток после появления симптомов гриппозной инфекции.

Существуют два класса антигриппозных медикаментов: ингибиторы нейраминидазы и ингибиторы М2 (производные адамантана). Представителями первой группы являются озельтамивир (Тамифлю) и занамивир, второй – амантадин и римантадин, которые блокируют протонные насосы и предотвращают проникновение вируса в клетки. Эти препараты подавляют распространение вируса в организме, снижают выраженность симптомов, сокращают продолжительность заболевания и уменьшают частоту вторичных осложнений. Таким образом, противовирусные препараты *a priori* могут уменьшить частоту осложнений ВГ у разных категорий пациентов, особенно у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Несмотря на немногочисленные данные показано, что противовирусные препараты могут быть протективными для неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сезонной гриппозной инфекцией [31], однако пока отсутствуют надежные доказательства, основанные на проспективных исследованиях. Для текущей пандемии гриппа ВОЗ рекомендует целевой подход с использованием противовирусных препаратов для лиц, подверженных повышенному риску осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ассоциация между гриппозной инфекцией и риском развития инфаркта миокарда продемонстрирована в различных типах исследований (экспериментальных, клинических и эпидемиологических). Этот повышенный риск, вероятно, вносит существенный вклад в неблагоприятные последствия для здоровья человека, связанные с ВГ. Имеются серьезные доказательства того,

что сезонная вакцинация против ВГ снижает риск острых сердечно-сосудистых осложнений у людей с сердечно-сосудистой патологией. Тем не менее на сегодняшний день отсутствуют прямые свидетельства в поддержку позитивного эффекта превенции среди других групп, в частности с невыявленным сердечно-сосудистым заболеванием или у лиц без факторов риска атеросклероза. Вакцинация против ВГ и применение противовирусных препаратов могут уменьшить тяжесть и продолжительность течения гриппозной инфекции, снижая связанный с этим риск сердечно-сосудистых событий (например, ОИМ), однако пока недостаточно прямых доказательств возможной пользы. Углубление знаний и понимание взаимосвязи между ВГ инфекцией и ОИМ необходимы для принятия наиболее эффективных стратегий вмешательства в разных группах населения.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность М.И. Воеводе, В.В. Гафарову, С.К. Малютиной (ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН, Новосибирск) и А.А. Сомининой (НИИ гриппа РАМН, Санкт-Петербург) за помощь в выполнении данного исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Ross R.** Atherosclerosis – an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 14. P. 115–126.
2. **Шварц Я.Ш., Чересиз Е.А.** Фиброзный процесс при атеросклерозе // *Атеросклероз.* 2011. № 2. С. 57–66.
3. **Rosenfeld M.E., Campbell L.A.** Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis // *Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 106. P. 858–867.
4. **Жукова Ю.В., Никитин Ю.П., Масычева В.И.** Современные представления об остром коронарном синдроме // *Бюл. СО РАМН.* 2008. № 1. С. 87–91.
5. **Paoletti R., Gotto A.M.Jr., Hajjar D.P.** Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy // *Circulation.* 2004. Vol. 109. Suppl 1. P. III20–III26.
6. **Gatherer D.** The 2009 H1N1 influenza outbreak in its historical context // *J. Clin. Virol.* 2009. Vol. 45. P. 174–178.
7. **Lippi G., Franchini M., Favaloro E.J.** Influenza and cardiovascular disease: does swine-origin, 2009 H1N1 flu virus represent a risk factor, an acute trigger, or both? // *Semin. Thromb. Hemost.* 2010. Vol. 36. P. 49–58.
8. **Spencer F.A., Goldberg R.J., Becker R.C., Gore J.M.** Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second national registry of myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998. Vol. 31. P. 1226–1233.
9. **Warren-Gash C., Bhaskaran K., Hayward A. et al.** Circulating influenza virus, climatic factors, and acute

- myocardial infarction: a time series study in England and Wales and Hong Kong // *J. Infect. Dis.* 2011. Vol. 203. P. 1710–1718.
10. **Pettinen J., Valonen P.** The risk of myocardial infarction among Finnish farmers seeking medical care for an infection // *Am. J. Pub. Health.* 1996. Vol. 86. P. 1440–1442.
 11. **Clayton T.C., Thompson M., Meade T.W.** Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study // *Eur. Heart. J.* 2008. Vol. 29. P. 96–103.
 12. **Siscovick D.S., Raghunathan T.E., Lin D. et al.** Influenza vaccination and the risk of primary cardiac arrest // *Am. J. Epidemiol.* 2000. Vol. 152. P. 674–677.
 13. **Naghavi M., Barlas Z., Siadaty S. et al.** Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction // *Circulation.* 2000. Vol. 102. P. 3039–3045.
 14. **Lavallee P., Perchaud V., Gautier-Bertrand M. et al.** Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction // *Stroke.* 2002. Vol. 33. P. 513–518.
 15. **Gurfinkel E.P., Leon de la Fuente R., Mendiz O., Mautner B.** Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study // *Eur. Heart. J.* 2004. Vol. 25. P. 25–31.
 16. **Никитин Ю.П., Решетников О.В., Курилович С.А. и др.** Ишемическая болезнь сердца, хламидийная и хеликобактерная инфекции: популяционное исследование // *Кардиология.* 2000. № 8. С. 4–7.
 17. **Решетников О.В., Малютина С.К., Никитин Ю.П.** Частота выявления некоторых инфекций у лиц с ишемической болезнью сердца // *Клинич. медицина.* 2008. № 2. С. 33–37.
 18. **Гуревич В.С., Плесков В.М., Левая М.В. и др.** Инфекция вирусами гриппа при прогрессирующем атеросклерозе // *Кардиология.* 2002. № 7. С. 21–24.
 19. **Auer J., Leitinger M., Berent R. et al.** Influenza A and B IgG seropositivity and coronary atherosclerosis assessed by angiography // *Heart Dis.* 2002. Vol. 4. P. 349–354.
 20. **Warren-Gash C., Smeeth L., Hayward A.C.** Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review // *Lancet. Infect. Dis.* 2009. Vol. 9. P. 601–610.
 21. **Guan X., Yang W., Sun X. et al.** Association of influenza virus infection and inflammatory cytokines with acute myocardial infarction // *Inflamm. Res.* 2012. Vol. 61. P. 591–598.
 22. **Плесков В.М., Банников А.И., Гуревич В.С., Плескова Ю.В.** Вирусы гриппа и атеросклероз: роль атеросклеротических бляшек в поддержании персистентной формы гриппозной инфекции // *Вестник РАМН.* 2003. № 4. С. 10–13.
 23. **Marchesi S., Lupattelli G., Lombardini R. et al.** Acute inflammatory state during influenza infection and endothelial function // *Atherosclerosis.* 2005. Vol. 178. P. 345–350.
 24. **Van Lenten B.J., Wagner A.C., Anantharamaiah G.M. et al.** Influenza infection promotes macrophage traffic into arteries of mice that is prevented by D-4F, an apolipoprotein A-I mimetic peptide // *Circulation.* 2002. Vol. 106. P. 1127–1132.
 25. **Keller T.T., van der Meer J.J., Teeling P. et al.** Selective expansion of influenza A virus-specific T cells in symptomatic human carotid artery atherosclerotic plaques // *Stroke.* 2008. Vol. 39. P. 174–179.
 26. **Bouwman J.J., Visseren F.L., Bosch M.C. et al.** Procoagulant and inflammatory response of virus-infected monocytes // *Eur. J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 32. P. 759–766.
 27. **Madjid M., Naghavi M., Litovsky S., Casscells S.W.** Influenza and cardiovascular disease: a new opportunity for prevention and the need for further studies // *Circulation.* 2003. Vol. 108. P. 2730–2736.
 28. **Keller T., Weeda V.B., van Dongen C.J., Levi M.** Influenza vaccines for preventing coronary heart disease // *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 2008. 16. 3. CD005050.
 29. **Ciszewski A., Bilinska Z.T., Brydak L.B. et al.** Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study // *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29. P. 1350–1358.
 30. **Gwini S.M., Coupland C.A., Siriwardena A.N.** The effect of influenza vaccination on risk of acute myocardial infarction: self-controlled case-series study // *Vaccine.* 2011. Vol. 29. P. 1145–1149.
 31. **Casscells S.W., Granger E., Kress A.M. et al.** Use of oseltamivir after influenza infection is associated with reduced incidence of recurrent adverse cardiovascular outcomes among military health system beneficiaries with prior cardiovascular diseases // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2009. Vol. 2. 108–115.

A POSSIBLE ROLE OF INFLUENZA VIRUS IN ATHEROSCLEROSIS-ASSOCIATED DISEASES: IS PREVENTION EFFECTIVE?

O.V. Reshetnikov, S.A. Kurilovich, Yu.P. Nikitin

The paper presents the literature data, as well as the results of our research on some aspects of the relationship between influenza infection and cardiovascular diseases. Influenza virus-induced endothelial dysfunction, modification of lipoprotein metabolism, atherosclerotic plaque outgrowth, and inflammation additionally support the opinion concerning the role of influenza infection as a strong cardiovascular risk factor. The feasibility of vaccination against these viruses is discussed because this might serve as an important tool for short- and long-term prevention of infection-associated cardiovascular disease.

Keywords: influenza virus, cardiovascular disease, myocardial infarction, prevention