

## РОЛЬ ИНФЕКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И ИНФАРКТА МОГА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,  
УЗ «5-я городская клиническая больница г.Минска»

*В мировой литературе постоянно возрастает количество данных, свидетельствующих о том, что некоторые инфекционные возбудители являются факторами, способствующими развитию атеросклероза и острой цереброваскулярной патологии. Маркеры воспаления являются предикторами острой сердечно-сосудистой патологии. Инфекционные заболевания, как острые, так и хронические могут значительно повышать риск острой цереброваскулярной патологии.*

**Ключевые слова:** факторы риска, инсульт, атеросклероз, *Chlamydia pneumoniae*, герпес-вирусная инфекция, цитомегаловирус

**A. V. Borisov, A. E. Semak, A. V. Churakov**

### ROLE OF INFECTION IN PATHOGENESIS OF CEREBRAL ATHEROSCLEROSIS AND INFARCT OF BRAIN

*In world literature there is constant increase of data-intensive which authenticate that certain infectious agents are the factors promoting development of atherosclerosis and acute cerebrovascular pathology. The markers of inflammation are predictors of acute cardiovascular pathology. Both acute and chronic infectious diseases can considerably raise risk of an acute cerebrovascular pathology.*

**Key words:** risk factors, stroke, atherosclerosis, infarct of brain, *Chlamydia pneumoniae*, herpes virus infection, cytomegalovirus.

**А**теросклероз, являющийся основной причиной сердечно-сосудистой и цереброваскулярной заболеваемости и смертности в развитых странах, представляет собой мультифакторное заболевание. Гипотеза о том, что инфекционные агенты могут принимать участие в патогенезе атеросклеротических изменений, появилась более столетия назад [47]. Предположение об ассоциации инфекций и атеросклероза имеет под собой вполне рациональную основу, поскольку известно, что процесс развития атеросклеротических изменений сосудистой стенки включает в себя хроническое вялотекущее воспаление [44]. Более того, установлено, что маркеры воспаления (С-реактивный белок, фибриноген, провоспалительные цитокины, растворимые молекулы клеточной адгезии) являются предикторами острой сердечно-сосудистой патологии.

Атеросклероз является патологией, развивающейся в определенной мере дискретно, т.е. с чередованием периодов обострения и ремиссии, поэтому инфекции – будь то острые реинфекции или обострение хронического латентно текущего инфекционного процесса-могут приводить к периодическим

обострениям атеросклероза сосудов. Вследствие этого инфекционные заболевания, как острые, так и хронические могут значительно повышать риск острой цереброваскулярной патологии. Так, ряд исследований по типу «случай-контроль» подтверждают, что острые инфекции, в т.ч. респираторные бактериальной или вирусной природы, повышают риск острой церебральной ишемии независимо от традиционных факторов риска (ФР) сосудистой патологии (отношение шансов по различным данным составляет 2,9-14,5) [12]. Необходимо заметить, что острые инфекции как ФР инсульта имеют наибольшее значение для пациентов молодого возраста [29]. Хронические инфекции также могут играть роль в патогенезе атеросклероза и острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [5].

В мировой литературе постоянно возрастает количество данных, свидетельствующих о том, что некоторые инфекционные возбудители являются факторами, способствующими развитию атеросклероза и острой цереброваскулярной патологии (главным образом, ишемической). К ним относятся, в частности, стоматологические инфекции (главным

образом, пародонтит), инфекция *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, ВИЧ-инфекция, а также герпетическая инфекция [38].

Первичная острая инфекция может повышать риск атеротромбоза путем индукции

воспалительного и иммунного ответа, причем, чем сильнее ответ – тем выше риск [65]. Существует также множество патогенетических механизмов, связывающих хроническую инфекцию с атеротромботическими событиями. Микробные патогены могут оказывать прямое влияние на атерогенез, попадая в сосудистую стенку; их перенос происходит, как правило, с помощью циркулирующих моноцитов.

Эти эффекты, вызванные непосредственным инфицированием клеток сосудов, включают в себя: 1) активацию пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, 2) ингибирование апоптоза с накоплением клеток внутри атеросклеротического очага, 3) повышение отложения холестерина и его эфиров в макрофагах и гладкомышечных клетках, 4) развитие дисфункции эндотелия, заключающейся в активизации процессов свертывания и нарушении выработки оксида азота, опосредующего вазодилатацию, 5) повышение экспрессии провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и активных форм кислорода, 6) повышение активности металлопротеиназ, благодаря чему происходит разрыв бляшки [22].

Вместе с тем, существуют и опосредованные эффекты острой и хронической инфекции, независимые от микробной инвазии в сосудистую стенку. К ним можно отнести: 1) системную воспалительную реакцию, способствующую повреждению сосудистой стенки вследствие повышенной выработки цитокинов и протеаз и развитию прокоагулянтного статуса [14]; 2) иммуноопосредованные механизмы – например, молекулярную мимикрию, при которой происходят перекрестные реакции антител к бактериальным антигенам (в т.ч. белкам теплового шока) с аутоантигенами организма [62]; 3) повторяющиеся эпизоды бактериемии, например, при пародонтитах, вызывающие активацию тромбоцитов и свертывающей системы крови [13]; 4) модификацию иных ФР атеросклероза/инсульта, например, уровня липидов в сыворотке крови [19].

Еще одним механизмом, связывающим инфекцию с сосудистой патологией, является образование иммунных комплексов [1]. Роль иммунных комплексов в патогенезе сосудистых заболеваний и, в частности, атеросклероза, демонстрировалась неоднократно в экспериментах на животных. Было показано, что отложение иммунных комплексов в сосудистой стенке иммунизированных животных сопровождалось: 1) активацией системы комплемента и усиленной дегрануляцией базофилов, 2) повышенной пролиферацией гладкомышечных клеток и более активным синтезом глюкозаминогликанов и коллагеновых волокон, 3) инфильтрацией сосудистой стенки моноцитами и лимфоцитами, привлекаемыми в нее из системной циркуляции. Подтверждение роли иммунных комплексов в атерогенезе

было показано и в исследованиях на людях [27, 28]. Показано, что нередко в составе циркулирующих иммунных комплексов можно обнаружить холестерин, хотя сами инфекционные агенты и синтезируемые ими токсины также могут являться триггерами усиленного образования иммунных комплексов. Так, например, присутствие в крови иммунных комплексов, содержащих хламидийный липополисахарид, неоднократно отмечалось у пациентов, перенесших острую ишемическую сердечно-сосудистую патологию [34, 52].

### **Патофизиологическая и прогностическая роль инфекции, вызванной *Chlamydia pneumoniae* при атеросклерозе и ишемическом инсульте**

Роль бактериальных инфекционных агентов в патогенезе атеросклероза активно обсуждается в течение последних нескольких десятилетий [31, 49, 55]. Среди бактерий наибольшая роль в патогенезе атеросклероза и инсульта отводится *Chlamydia pneumoniae*, грам-негативному внутриклеточному патогену, широко распространенному по всему миру. Исследовательская группа Saikku P. et al. (1988) была первой, отметившей ассоциацию хламидийной инфекции (диагностируемой по наличию антител) и инфаркта миокарда [54]. С тех пор было проведено более 40 исследований по данной тематике, в которых различными методами (включая полимеразную цепную реакцию, иммуногистохимические методы и электронную микроскопию) обнаруживали *C. pneumoniae* в атеросклеротических бляшках коронарных и сонных артерий, в то время как в стенках нормальных сосудов этот возбудитель обнаруживался реже, либо вовсе отсутствовал [29].

Необходимо заметить, что уровень различий по данному признаку между пораженными атеросклерозом и здоровыми сосудами широко варьировал в различных исследованиях [20, 30, 39], причем были и такие работы, в которых ассоциации между обнаружением хламидийной инфекции и атеросклерозом обнаружено не было [48].

В некоторых исследованиях установлена ассоциация *C. pneumoniae* с наиболее тяжелым атеросклеротическим поражением, а также с тромбозом атеросклеротических бляшек. В ряде случаев было показано присутствие *C. pneumoniae* также в атеросклеротических бляшках внутримозговых артерий [61]. В части работ подтверждалась жизнеспособность выделенных из бляшек бактерий путем определения специфической мРНК [34] или культивирования патогена [9], другим авторам не удалось выделить жизнеспособные микроорганизмы [61]. На сегодняшний день известно, что *C. pneumoniae* способна инфицировать эндотелиальные клетки, макрофаги и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Интересной находкой явился тот факт, что клетки моноцитарно-макрофагального ряда, пораженные этим возбудителем, подвергаются дегенерации с превращением в пенистые клетки, присутствие которых характерно для атеросклеротической бляшки [35].

Как предполагается, *S. pneumoniae* может индуцировать проатерогенные и протромботические изменения сосудистой стенки, активируя экспрессию в инфицированных клетках транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B [45]. Показано, что аспирин, широко применяемый для профилактики сосудистых нарушений, ингибирует индуцированную хламидиями активацию NF- $\kappa$ B, равно как и рост хламидий [58]. В атеросклеротических бляшках сонных артерий было показано присутствие *S. pneumoniae*-реактивных Т-лимфоцитов. Существует гипотеза о том, что кросс-реактивность Т-клеток на человеческий и хламидийный белки теплового шока-60 (heat shock protein, HSP-60) может играть роль в атерогенезе [10]. Кроме того, известно, что хламидийный HSP-60 индуцирует продукцию ФНО- $\alpha$  и матриксных металлопротеиназ макрофагами бляшек, что может способствовать разрыву стенки бляшки и последующему тромбозу, а также вызывает внутриклеточное окисление липопротеидов низкой плотности. Ряд клинических данных подтверждают, что присутствие *S. pneumoniae* в участках стеноза сонных артерий повышает риск тромбоза и инфаркта мозга (ИМ) [59], хотя не все результаты согласуются с этой гипотезой.

Обратившись к сероэпидемиологическим исследованиям, заметим, что большинство из них [23], хотя и не во всех [15], подтверждается наличие взаимосвязи между инфекцией *S. pneumoniae* в анамнезе и бессимптомным атеросклерозом сонных артерий, либо утолщением интимы-медии. В одном из проспективных клинических исследований была показана независимая ассоциация между серопозитивностью к *S. pneumoniae* и прогрессирующим увеличением толщины интимы-медии, а также ишемическими событиями, причем ассоциация эта особенно отчетливо проявлялась у пациентов с повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ) [13]. Ряд исследований по методу «случай-контроль» обнаруживали ассоциацию анти-хламидийных антител (в основном, IgA) с повышенным риском инсульта [21, 40], хотя в большом популяционном исследовании, где оценивался уровень только IgG-антител к *S. pneumoniae*, такая взаимосвязь не подтвердилась [32].

В двух проспективных исследованиях было показано, что серопозитивность к *S. pneumoniae* в некоторой степени предопределяет риск будущего инсульта/инфаркта миокарда [53], однако в двух других исследованиях аналогичного дизайна были получены отрицательные результаты, причем в одном из них измерялись только уровни IgG-антител [52], а на результаты другого могла повлиять эпидемическая вспышка хламидийной инфекции [27, 28]. В 2006 году Corrado E. et al. (2006) было проведено проспективное исследование, в котором у пациентов с начальными стадиями атеросклероза сонных артерий методом мультивариантного анализа оценивалась прогностическая роль традиционных ФР, маркеров воспаления и инфекций для оценки риска острой цереброваскулярной патологии.

Исследователи обнаружили, что серопозитивность к *S. pneumoniae*, высокие уровни фибриногена и СРБ, а также общая инфекционная нагрузка являются предикторами ИМ или иной острой сердечно-сосудистой патологии [17].

В ряде исследований роль *S. pneumoniae* в патогенезе инсульта оценивалась по обнаружению самого возбудителя в кровяном русле. Так, имеются данные о том, что у пациентов, перенесших инсульт, антиген *S. pneumoniae* в составе циркулирующих иммунных комплексов обнаруживается достоверно чаще, чем у лиц, не имеющих инсультов/инфарктов миокарда в анамнезе [57]. Сообщается также о более частом обнаружении ДНК *S. pneumoniae* в циркулирующих лейкоцитах у пациентов с каротидным стенозом по сравнению с контрольной группой [26].

До сих пор остается неясным, какой способ исследования – серологический, либо выявление антигенов возбудителя – в большей степени коррелирует с обнаружением патогена внутри атеросклеротических бляшек (последний критерий является «золотым стандартом», однако сложен в исполнении и неприменим к рутинной практике). Кроме того, и тот, и другой способ, устанавливая наличие ассоциации, не могут помочь в понимании причинно-следственной связи между присутствием в организме (в стенках сосудов) инфекции и развитием атеросклеротических изменений.

В установлении этиопатогенетической роли хламидийной инфекции при атеросклерозе/инсульте на помощь приходят исследования на животных. Так, например, сообщается о том, что интраназальное введение *S. pneumoniae* мышам инициирует развитие изменений в стенках сосудов, сходных с таковыми при начальных стадиях атеросклероза [42]. У животных, предрасположенных к развитию атеросклероза вследствие применения специфической диеты или генетических факторов, инфицирование *S. pneumoniae* ускоряет атерогенез, причем данный эффект блокируется применением антибиотиков [43].

В клиническом ретроспективном исследовании показано, что употребление антибиотиков с антихламидийной активностью в спектре действия уменьшает частоту встречаемости инфаркта миокарда, хотя другое аналогичное исследование подобной взаимосвязи не подтвердило [41]. Также по данным трех небольших проспективных исследований сообщается об уменьшении риска острых коронарных событий при применении антибиотиков [56]. В одном из исследований терапия в течение 1 месяца снижала риск инфаркта миокарда в течение 30 дней после ее окончания. По результатам других исследований, трехмесячный курс антибиотиков снижал риск коронарных событий на период до 18 мес [11]. По данным ПЦР-исследований ткани интимы и атеросклеротических бляшек, полученной при каротидной эндартерэктомии, антибиотикотерапия достоверно снижает количество *S. pneumoniae* в пораженной сосудистой стен-

ке сонной артерии [42]. Вместе с тем, хламидийная инфекция циркулирующих моноцитов оказалась рефрактерной к антибиотикам при стандартном курсе лечения [26].

Таким образом, можно заключить, что имеющиеся на сегодняшний день литературные данные позволяют предполагать наличие патогенетической взаимосвязи между хламидийной инфекцией и атеросклерозом/инсультом, однако недостаточны для конкретного предсказания риска развития сосудистой катастрофы или назначения профилактического курса антибиотикотерапии.

Полученные в течение последнего десятилетия данные свидетельствуют о важной роли герпес-вирусной инфекции в патогенезе атеросклероза и ассоциированных с атеросклерозом заболеваний (в том числе инфарктов миокарда и инсультов). Еще в 1978 г было показано, что заражение цыплят вирусом птичьего герпеса приводит к развитию атеросклеротических изменений в сосудах птиц [24]. Далее, в 1983 году было показано наличие мРНК вируса простого герпеса в стенке артерий, пораженных атеросклерозом. Была продемонстрирована также возможность заражения ВПГ гладкомышечных клеток *in vitro*, что приводило к усилению их пролиферации, и индукция вирусом воспалительных (усиление экспрессии молекул адгезии) и протромботических изменений в эндотелии [46].

Недавно стало известно, что инфицирование гладкомышечных клеток сосудов ЦМВ приводит к усилению экспрессии 5-липоксигеназы этими клетками в 170 раз. Как известно, 5-липоксигеназа необходима для синтеза лейкотриенов – мощных провоспалительных медиаторов липидной природы, играющих важную роль в развитии цереброваскулярной патологии. Инфицированные гладкомышечные клетки сосудов начинают усиленно продуцировать лейкотриены, в т.ч. лейкотриен В<sub>4</sub>, что может приводить к локальному сосудистому воспалению, развитию атеросклероза и его прогрессированию, а также атеротромбозу [51].

Помимо индуцирования развития атеросклероза и атеротромбоза существуют, по всей вероятности, и иные, значительно более редкие механизмы участия герпетической инфекции в патогенезе ИМ. Так, например, в литературе описан случай ишемического инсульта у молодого пациента, перенесшего герпетический менингоэнцефалит [8]. Однако такие случаи встречаются крайне редко и, очевидно, не играют большой роли в эпидемиологии инсульта.

Adam и E. et al. (1987), обследовав 157 пациентов, нуждающихся в оперативном вмешательстве по поводу атеросклероза, на наличие антител к вирусу простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловирусу (ЦМВ), пришли к выводу о том, что в группе больных, нуждающихся в операции, достоверно чаще встречаются высокие титры анти-ЦМВ-антител, отличия по ВПГ также наблюдались, но не достигли достоверного уровня [7]. Наличие высокого титра IgG-антител к ЦМВ ассоциировано с повышенным

риском утолщения каротидного комплекса «интимамедия» по результатам популяционного когортного исследования [47] и с атеросклерозом сонных артерий по данным одномоментного поперечного исследования [4].

Сами вирусы в ряде случаев также удавалось обнаружить в атеросклеротических бляшках сонных артерий, хотя эти находки не всегда коррелировали с серологическими данными. Kis Z. et al. (2007), обследовав 59 пациентов с острым ишемическим инсультом на наличие антигенов и антител к возбудителям хронической инфекции (*S. pneumoniae*, ЦМВ, ВПГ, энтеровирусам) и сравнив полученные данные с контрольной группой численностью 52 человека, выявили достоверную ассоциацию с инсультом уровня анти-ЦМВ IgG-антител и анти-ВПГ-1 IgA-антител. В отношении антител к другим инфекциям, а также самих возбудителей инфекции, обнаруживаемых в крови методом ПЦР, никаких взаимосвязей выявлено не было [37].

Необходимо отметить, что в экспериментах на животных ЦМВ-инфекция способствовала повреждению интимы сосудов несмотря на отсутствие вируса в сосудистой стенке – видимо, вследствие активации воспалительного и иммунного ответа [64]. В литературе имеются также данные, подтверждающие прогностическую роль серопозитивности к герпес-вирусной инфекции, полученные на отдельных субпопуляциях. Так, Guech-Ongey M. et al. (2006) показали, что у больных стенокардией напряжения и сахарным диабетом, имеющих IgG-антитела к ЦМВ-инфекции, риск острой сердечно-сосудистой патологии (инсульта или инфаркта миокарда) резко возрастает – отношение шансов составляет 2,5 по сравнению с пациентами со стенокардией напряжения, не больными диабетом и не имеющими при этом анти-ЦМВ антител [30].

В атеросклеротических бляшках возможно присутствие сразу нескольких патогенов: например, ЦМВ, ВПГ-1 и одонтопатогенных штаммов. Более того, в ряде сероэпидемиологических исследований была продемонстрирована взаимосвязь между числом различных патогенов, которыми инфицирован индивидум, и 1) распространенностью атеросклеротического процесса, 2) риском смерти вследствие сосудистых катастроф (в т.ч. и инсультов), 3) степенью дисфункции эндотелия [50]. Также было показано, что и иные инфекции помимо рассмотренных выше – в том числе хронические респираторные, инфекции мочевого тракта и др. – повышают риск развития каротидного атеросклероза [36].

Таким образом, риск инсульта может зависеть не только от наличия какой-либо конкретной инфекции, но и от количества инфекций в совокупности. В качестве недостатка вышеупомянутых исследований можно отметить только отсутствие учета социально-экономических факторов образа жизни пациентов, способных оказывать влияние как на степень инфицированности различными возбудителями, так и на риск атеросклероза и инсульта.

Несмотря на то, что преобладающее число лите-

ратурных данных свидетельствует о наличии ассоциации между острыми и хроническими инфекциями и атеросклерозом/ишемическим инсультом, можно предположить, что подобная взаимосвязь может существовать и в отношении геморрагического инсульта. Действительно, еще в 1998 г. в работе Cook P. J. et al. (1998) была обнаружена ассоциация хламидийной инфекции с транзиторными ишемическими атаками и инсультами, причем как с ишемическими инсультами, так и с геморрагическими [16]. В исследовании по методу «случай-контроль» Yoneda H. et al. (2005) было показано, что IgG-и/или IgA-серопозитивность к *S. pneumoniae* достоверно ассоциирована с риском субарахноидального кровоизлияния [63].

Герпетическая инфекция, как острая, так и хроническая, также может стать причиной внутримозговых кровоизлияний [33]. Описан случай развития внутрисерепного кровоизлияния у 7-месячного ребенка, развившегося спустя 2 месяца после перенесенной ветрянки (возбудителем которой, как известно, является вирус, относящийся к герпетической группе). Кровоизлияние произошло в передней части межполушарной щели вследствие фокального воспаления и разрыва левой передней мозговой артерии. Причиной же некротизирующего ангиита послужила прямая инвазия вируса в стенку сосуда с последующей активной пенетрацией вглубь стенки [18].

Похожий случай описан Fukumoto S. et al. (1986). Вскрытие 70-летнего мужчины, умершего от субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва аневризмы базилярной артерии, показало наличие гранулематозного ангиита в стенке аневризмы. Последующее иммуногистохимическое исследование выявило антиген вируса Варицелла-Зостер в крови и в стенке артерии. Авторы пришли к заключению о том, что данная герпетическая инфекция может быть ассоциирована с развитием ангиита и разрывом аневризмы [25].

Результаты собственных исследований подтверждают роль *S. pneumoniae*, ВПГ и ЦМВ в развитии инсульта, как ишемического, так и геморрагического. Среди пациентов с ОНМК, поступавших в остром периоде заболевания в стационар, отмечалось повышение титра антител по отношению к вышеуказанным инфекционным возбудителям. Причем уровень иммуноглобулинов к *S. pneumoniae*, ВПГ и ЦМВ у больных с сосудистой мозговой катастрофой был достоверно выше, чем у пациентов, не имевших в анамнезе острой церебральной патологии [2, 3, 6].

В целом необходимо констатировать факт, что в больших контролируемых исследованиях мы находим недостаточно подтверждений либо опровержений участия хламидийных и герпетических инфекций в патогенезе инсульта, поэтому, очевидно, существует необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

## Литература

1. Аракелян, А.А., Бояджян, А.С., Петрек, М. Роль цитокинов при ишемическом инсульте // Клиническая медицина:

Научно-практический журнал. 2005. Т. 83., № 10. С. 22 – 24.

2. Борисов, А.В., Семак, А.Е., Мотузова, Я.М. Уровень С – реактивного белка у

пациентов с инсультом // Медицинский журнал: рецензируемый научно-практический журнал. 2006. № 2. С. 25 – 27.

3. Борисов, А.В., Семак, А.Е., Мотузова, Я.М., Лурье, Т.В. С – реактивный белок как фактор риска инсульта // Сборник тезисов XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые в медицине». Казань, 2006. С. 38.

4. Жданов, Г.Н., Герасимова, М.М. Динамика содержания интерлейкина-1 $\alpha$  в сыворотке крови больных с ишемическим инсультом // Материалы Всероссийской конференции посвященной 80 – летию профессора Е.И. Бабиченко. Саратов, 2004. С. 136 – 138.

5. Линдсберг, П.Дж., Грау, А.Дж. Инфекционно-воспалительные процессы как факторы риска развития ишемического инсульта // Stroke: Российское издание: Научно-практический медицинский журнал. 2004. № 5. С. 77 – 92.

6. Семак, А.Е., Борисов, А.В., Карнацевич, Ю.С., Петрович, И.А., Цитович, Н.О. Инфекции как фактор риска мозговых инсультов // Материалы съезда неврологов и нейрохирургов Республики Беларусь. Минск, 2003. С. 57 – 59.

7. Adam, E., Melnick, J.L., Probstfeld, J.L. High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis // Lancet. 1987.

Vol. 2, № 8554. P. 291 – 293.

8. Alexandri, N.M., Tavernarakis, A., Potagas, C., et al. Ischemic stroke and herpes simplex virus type-1 associated meningoencephalitis // Rev. Neurol. (Paris). 2004. Vol. 160. P. 579 – 581.

9. Apfalter, P., Loidl, M., Nadrchal, R., et al. Isolation and continuous growth of Chlamydia pneumoniae from arterectomy specimens // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2000. Vol. 19. P. 305 – 308.

10. Ausiello C.M., Palazzo, R., Spensieri, F., et al. Cassone A. 60-kDa heat shock protein of Chlamydia pneumoniae is a target of T-cell immune response // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2005. Vol. 19. № 3 – 4. P. 136 – 140.

11. Blum, A., Khazim, K., Merei, M., et al. The stroke trial – can we predict clinical outcome of patients with ischemic stroke by measuring soluble cell adhesion molecules (CAM)? // Eur. Cytokine Netw. 2006. Vol. 17., № 4. P. 295 – 298.

12. Buyukhatipoglu, H., Tiryaki, O., Tahta, K. Inflammation as a risk factor for carotid intimal-medial thickening, a measure of subclinical atherosclerosis in haemodialysis patients: the role of chlamydia and cytomegalovirus infection // Nephrology. 2007. Vol. 12., № 1. P. 25 – 32.

13. Cabaia, A., Chomyszyn-Gajewska, M., Drozd, W. The impact of periodontal infection on systemic inflammatory process and atherosclerosis // Przegl. Lek. 2006. Vol. 63., № 8. P. 681 – 684.

14. Cermak, J., Key, N.S., Bach, R.R., et al. C – reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor // Blood. 1993. Vol. 82. P. 513 – 520.

15. Coles, K.A., Plant, A.J., Riley, T.V., et al. Lack of association between seropositivity to Chlamydia pneumoniae and carotid atherosclerosis // Am. J. Cardiol. 1999. Vol. 84. P. 825 – 828.

16. Cook, P.J., Honeybourne, D., Lip, G.Y.H., et al. Chlamydia pneumoniae antibody titers are significantly associated with acute stroke and transient cerebral ischemia: the West Birmingham Stroke Project // Stroke. 1998. Vol. 29. P. 404 – 410.

17. Corrado, E., Rizzo, M., Tantillo, R., et al. Markers of in-

- flammingation and infection influence the outcome of patients with baseline asymptomatic carotid lesions: a 5-year follow-up study // *Stroke*. 2006. Vol. 37. № 2. P. 482 – 486.
18. *Danchaivijitr, N., Miravet, E., Saunders, D.E., et al.* Post-varicella intracranial haemorrhage in a child // *Dev. Med. Child. Neurol.* 2006. Vol. 48. № 2. P. 139 – 142.
19. *Danesh, J., Collins, R., Peto, R.* Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? // *Lancet*. 1997. Vol. 350. P. 430 – 436.
20. *Dobrilovic, N., Vadlamani, L., Meyer, M., et al.* Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic carotid artery plaques: high prevalence among heavy smokers // *Am. Surg.* 2001. Vol. 67. P. 589 – 593.
21. *Elkind, M.S., Cole, J.W.* Do common infections cause stroke? // *Semin. Neurol.* 2006. Vol. 26. № 1. P. 88 – 99.
22. *Epstein, S. E., Zhou, Y.F., Zhu J.* Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms // *Circulation*. 1999. Vol. 100. P. e20 – e28.
23. *Espinola – Klein, C., Rupprecht, H.J., Blankenberg, S., et al.* Impact of infectious burden on extent and long – term prognosis of atherosclerosis // *Circulation*. 2002. Vol. 105. P. 15 – 21.
24. *Fabricant, C.G., Fabricant, J., Litrenta, M.M., et al.* Virus induced atherosclerosis // *J. Exp. Med.* 1978. Vol. 148. P. 335 – 340.
25. *Fukumoto, S., Kinjo, M., Hokamura, K., et al.* Subarachnoid hemorrhage and granulomatous angiitis of the basilar artery: demonstration of the varicella-zoster-virus in the basilar artery lesions // *Stroke*. 1986. Vol. 17. P. 1024 – 1028.
26. *Gieffers, J., Fullgraf, H., Jahn, J., et al.* Chlamydia pneumoniae infection circulating human monocytes is refractory to antibiotic treatment // *Circulation*. 2001. Vol. 103. P. 351 – 356.
27. *Glader, C.A., Boman, J., Saikku, P., et al.* The proatherogenic properties of lipoprotein(a) may be enhanced through the formation of circulating immune complexes containing Chlamydia pneumoniae – specific IgG antibodies // *Eur. Heart J.* 2000. Vol. 21. P. 639 – 646.
28. *Glader, C.A., Stegmayr, B., Boman, J., et al.* Chlamydia pneumoniae antibodies and high lipoprotein(a) levels do not predict ischemic cerebral infarctions: results from a nested case control study in Northern Sweden // *Stroke*. 1999. Vol. 30. P. 2013 – 2018.
29. *Grayston, J.T.* Background and current knowledge of Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis // *J. Infect. Dis.* 2000. Vol. 181. P. S402 – S410.
30. *Guech – Ongey, M., Brenner, H., Twardella, D., et al.* Role of cytomegalovirus sero-status in the development of secondary cardiovascular events in patients with coronary heart disease under special consideration of diabetes // *Int. J. Cardiol.* 2006. Vol. 111. № 1. P. 98 – 103.
31. *Hajjar, D.P.* Viral pathogenesis of atherosclerosis: Warner Lambert/Parke-Davis Award lecture // *Am. J. Pathol.* 1991. Vol. 139. P. 1195 – 211.
32. *Heuschmann, P.U., Neureiter, D., Gesslein, M., et al.* Association between infection with Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae and risk of ischemic stroke subtypes: results from a population-based case-control study // *Stroke*. 2001. Vol. 32. – P. 2253 – 2258.
33. *Jabbour, P.* Herpes simplex encephalitis and hemorrhage // *Neurologist*. 2007. Vol. 13., № 2. P. 102.
34. *Johnston, S.C., Messina, L.M., Browner, W.S., et al.* C-reactive protein levels and viable Chlamydia pneumoniae in carotid artery atherosclerosis // *Stroke*. 2001. Vol. 32. P. 2748 – 2752.
35. *Kalayoglu, M.V., Byrne, G.I.* Induction of macrophage foam cell formation by Chlamydia pneumoniae // *J. Infect. Dis.* 1998. Vol. 177. P. 725 – 729.
36. *Kiechl, S., Egger, G., Mayr, M., et al.* Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study // *Circulation*. 2001. – Vol. 103. P. 1064 – 1070.
37. *Kis, Z., Sas, K., Gyulai, Z., Treso, B., et al.* Chronic infections and genetic factors in the development of ischemic stroke // *New. Microbiol.* 2007. Vol. 30. № 3. P. 213 – 220.
38. *Kowalski, M., Pawlik, M., Konturek, J.W., et al.* Helicobacter pylori infection in coronary artery disease // *J. Physiol. Pharmacol.* 2006. Vol. 57. Suppl 3. P. 101 – 111.
39. *LaBiche, R., Koziol, D., Quinn, T. C., et al.* Presence of Chlamydia pneumoniae in human symptomatic and asymptomatic carotid atherosclerotic plaque // *Stroke*. 2001. Vol. 32. P. 855 – 860.
40. *Madre, J.G., Garcia, J.L., Gonzalez, R.C.* Association between seropositivito Chlamydia pneumoniae and acute ischaemic stroke // *Eur. J. Neurol.* 2002. Vol. 9. P. 303 – 306.
41. *Meier, C.R., Derby, L.E., Jick, S.S., et al.* Antibiotics and risk of subsequent first-time acute myocardial infarction // *JAMA*. 1999. Vol. 281. P. 427 – 431.
42. *Melissano, G., Blasi, F., Esposito, G., et al.* Chlamydia pneumoniae eradication from carotid plaques: results of an open, randomized study // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 1999. Vol. 18. P. 355 – 359.
43. *Moazed, T.C., Campbell, L.A., Rosenfeld, M.E., et al.* Chlamydia pneumoniae infection accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein (Apo E)-deficient mice // *J. Infect. Dis.* 1999. Vol. 180. P. 238 – 241.
44. *Mun-Bryce, S., Rosenberg, G.A.* Matrix metalloproteinases in cerebrovascular disease // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1998. Vol. 18. P. 1163-1172.
45. *Ngeh, J., Anand, V., Gupta, S.* Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis – what we know and what we don't // *Clin. Microbiol. Infect.* 2002. Vol. 8. № 1. P. 2 – 13.
46. *Nicholson, A.C., Hajjar, D.P.* Herpesviruses and thrombosis: activation of coagulation on the endothelium // *Clin. Chim. Acta.* 1999. Vol. 286. P. 23 – 29.
47. *Nieto, F.J.* Infections and atherosclerosis: new clues from an old hypothesis? // *Am. J. Epidemiol.* 1998. Vol. 148. P. 937 – 948.
48. *Ong, G.M., Coyle, P.V., Barros D'Sa A.A.* Non-detection of Chlamydia species in carotid atheroma using gene primers by nested PCR in a population with a high prevalence of Chlamydia pneumoniae antibody // *BMC Infect. Dis.* 2001. Vol. 1. 12 p.
49. *Ouchi, K., Fujii, B., Kudo, S., et al.* Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic and nonatherosclerotic tissue // *J. Infect. Dis.* 2000. Vol. 181., suppl 3. P. S441 – S443.
50. *Prasad, A., Zhu, J., Halcox, J. P., et al.* Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction // *Circulation*. 2002. Vol. 106. P. 164 – 166.
51. *Qiu, H., Straat, K., Rahbar, A., et al.* Human CMV infection induces 5-lipoxygenase expression and leukotriene B4 production in vascular smooth muscle cells // *J. Exp. Med.* 2008. Vol. 205. № 1. P. 19 – 24.
52. *Ridker, P.M., Hennekens, C.H., Buring, J.E., et al.* Baseline IgG antibody titers to Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, herpes simplex virus, and cytomegalovirus and the risk for cardiovascular disease in women // *Ann. Intern. Med.* 1999. Vol. 131. P. 573 – 577.
53. *Romero – Corral, A., Sierra-Johnson, J., Lopez-Jimenez, F., et al.* Relationships between leptin and C-reactive protein with cardiovascular disease in the adult general population // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2008. Apr 22. [Epub ahead of print]
54. *Saikku, P., Leinonen, M., Mattila, K., et al.* Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR., with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction // *Lancet*. 1988. Vol. 2. P. 983 – 985.

55. *Sander, D., Winbeck, K., Klingelhofer, J., et al.* Enhanced progression of early carotid atherosclerosis is related to Chlamydia pneumoniae (Taiwan acute respiratory) seropositivity // *Circulation*. 2001. Vol. 103. P. 1390 – 1395.

56. *Sinisalo, J., Mattila, K., Valtonen, V., et al.* Effect of 3 months of antimicrobial treatment with clarithromycin in acute non-Q-wave coronary syndrome // *Circulation*. 2002. Vol. 105. P. 1555 – 1560.

57. *Tarnacka, B., Gromadzka, G., Czlonkowska, A.* Increased circulating immune complexes in acute stroke: the triggering role of Chlamydia pneumoniae and cytomegalovirus // *Stroke*. 2002. Vol. 33. P. 936 – 940.

58. *Tiran, A., Gruber, H.J., Graier, W.F., et al.* Aspirin inhibits Chlamydia pneumoniae-induced nuclear factor- $\kappa$ B activation, cytokine expression, and bacterial development in human endothelial cells // *Thromb. Vasc. Biol*. 2002. Vol. 22. P. 1075 – 1080.

59. *Vainas, T., Kurvers, A.J.M., Mess, W.H., et al.* Chlamydia pneumoniae serology is associated with thrombosis-related but not with plaque – related microembolization during carotid endarterectomy // *Stroke*. 2002. Vol. 33. P. 1249 – 1254.

60. *Valassina, M., Miglorini, L., Sansoni, A., et al.* Search for Chlamydia pneumoniae genes and their expression in atherosclerotic plaques of carotid arteries // *J. Med. Microbiol*. 2001. Vol. 50. P. 228 – 232.

61. *Virok, D., Kis, Z., Karai, L., et al.* Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic middle cerebral artery // *Stroke*. 2001. Vol. 32. P. 1973 – 1976.

62. *Xu, Q., Schett, G., Perschinka, H., et al.* Serum soluble heathock protein 60 is elevated in subjects with atherosclerosis in a general population // *Circulation*. 2000. Vol. 102. P. 14 – 20.

*Yoneda, H., Ouchi, K., Ogawa, A., et al.* Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for subarachnoid hemorrhage // *Cerebrovasc. Dis*. 2005. Vol. 19. № 4. P. 209 – 213.

63. *Zhou, Y.F., Shou, M., Guetta, E., et al.* Cytomegalovirus infection in rats increases the neointimal response to vascular injury without consistent evidence of direct infection of the vascular wall // *Circulation*. 1999. Vol. 100. P. 1569 – 1575.

64. *Zhu, Y.C., Cui, L.Y., Hua, B.L., et al.* Correlation between fibrinogen level and cerebral infarction // *Chin. Med. Sci. J*. 2006. Vol. 21. № 3. P. 167 – 170.

Поступила 22.09.2011 г.