

Лебедева А. М.¹, Марюхнич Е. В.¹, Гривель Ж.-Ш.², Никитская Е. А.¹, Албакова Т. М.¹,
Албакова Р. М.¹, Рыжкова Е. В.¹, Шпектор А. В.¹, Марголис Л. Б.², Васильева Е. Ю.¹

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

² Национальный Институт Детского Здоровья и Развития Человека им. Юнис Кеннеди Шрайвер Национальных Институтов Здоровья, Мэриленд, США

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, вирус герпеса, цитомегаловирус, функция эндотелия.

Ссылка для цитирования: Лебедева А. М., Марюхнич Е. В., Гривель Ж.-Ш., Никитская Е. А., Албакова Т. М., Албакова Р. М., Рыжкова Е. В., Шпектор А. В., Марголис Л. Б., Васильева Е. Ю. Цитомегаловирусная инфекция и функции эндотелия у пациентов с острым инфарктом миокарда. Кардиология. 2018;58(7):41–52.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение связи активной цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции с дисфункцией эндотелия у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ). *Материалы и методы.* В исследование вошли 42 добровольца без ишемической болезни сердца (ИБС) и 63 пациента с ОИМ. У пациентов до коронарографии и у добровольцев при поступлении брали образцы крови для анализа дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ЦМВ в плазме методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Кроме того, у пациентов с ОИМ и добровольцев без ИБС анализировали функцию эндотелия с помощью теста эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии. *Результаты.* Мы показали, что у пациентов с ОИМ при поступлении статистически значимо повышена концентрация ДНК ЦМВ в плазме крови по сравнению с таковой у добровольцев без ИБС, что отражает активную ЦМВ-инфекцию – 1185,7 (0; 3003,0) против 0 (0;910,8) копий ДНК/мл плазмы ($p=0,011$). При этом по сравнению с добровольцами без ИБС у пациентов с ОИМ также выявлена дисфункция эндотелия – 11,5 (7,5; 15,2) % против 4,4 (0; 9,6) % случаев ($p<0,0001$), которая достоверно коррелировала с активностью продукции ЦМВ ($R=-0,35$; $p=0,002$). *Обсуждение.* У пациентов с ОИМ помимо нарушения функции эндотелия в острую фазу заболевания также выявляется повышенная продукция цитомегаловирусной ДНК. В настоящей работе мы впервые выявили отрицательную корреляцию между активностью цитомегаловирусной инфекции и эндотелийзависимой вазодилатацией не только у здоровых добровольцев, но и у пациентов с ОИМ. Выявленная нами взаимосвязь между активацией ЦМВ и нарушением функции эндотелия может объяснять роль цитомегаловируса в развитии осложнений атеросклероза за счет активации и повреждения инфицированных им клеток эндотелия. *Выводы.* В настоящей работе мы подтвердили наличие дисфункции эндотелия и активной ЦМВ-инфекции у пациентов с ОИМ. Мы выявили отрицательную корреляцию между активностью ЦМВ-инфекции и ЭЗВД у добровольцев без ИБС и пациентов с ОИМ.

Lebedeva A. M.¹, Mariukhnich E. V.¹, Griewel Zh.-Sh.², Nikitskaya E. A.¹, Albakova T. M.¹,
Albakova R. M.¹, Ryzhkova E. V.¹, Shpektor A. V.¹, Margolis L. B.², Vasilieva E. Yu.¹

¹ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

² Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AND ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Keywords: acute myocardial infarction; herpes virus; cytomegalovirus; endothelial function.

For citation: Lebedeva A. M., Mariukhnich E. V., Griewel Zh.-Sh., Nikitskaya E. A., Albakova T. M., Albakova R. M., Ryzhkova E. V., Shpektor A. V., Margolis L. B., Vasilieva E. Yu. Cytomegalovirus Infection and Endothelial Function in Patients With Acute Myocardial Infarction. Kardiologiya. 2018;58(7):41–52.

SUMMARY

Purpose: to study elucidate association of active cytomegalovirus (CMV) infection with endothelial dysfunction in patients with acute myocardial infarction (AMI). *Materials and Methods.* The study included 42 volunteers without ischemic heart disease (IHD) and 63 patients with AMI. Blood samples for analysis of the deoxyribonucleic acid (DNA) of CMV in plasma by real-time polymerase chain reaction were taken in patients – before coronary angiography, in volunteers – at admission. In addition, in patients with

AMI and volunteers without IHD, endothelial function was analyzed using endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) test of the brachial artery. *Results.* We showed that in patients with AMI, the concentration of CMV DNA in plasma was statistically significantly increased when compared with that in volunteers without IHD, which reflects active CMV infection – 1185.7 (0; 3003.0) vs. 0 (0; 910.8) copies of DNA/ml plasma ($p=0.011$). In comparison with volunteers without IHD, patients with AMI also more often had endothelial dysfunction – 11.5 (7.5, 15.2) % vs. 4.4 (0; 9.6) % of cases ($p<0.0001$), what significantly correlated with activity of CMV production ($R=-0.35$, $p=0.002$). *Discussion.* In patients with AMI, in addition to disturbance of endothelial function in the acute phase of the disease, increased production of cytomegalovirus DNA was also detected. In this study, for the first time found a negative correlation between the activity of cytomegalovirus infection and endothelium-dependent vasodilatation, not only in healthy volunteers, but also in patients with AMI. The relationship between CMV activation and endothelial dysfunction can explain the role of cytomegalovirus in the development of complications of atherosclerosis due to the activation and damage of endothelial cells infected by it. *Conclusions.* In this study, we confirmed the presence of endothelial dysfunction and active CMV infection in patients with AMI. We found a negative correlation between the activity of CMV infection and EDVD in volunteers without IHD and patients with AMI.

Атеросклероз коронарных артерий – хронически протекающее заболевание, приводящее при прогрессировании к развитию ишемической болезни сердца (ИБС), которая при дестабилизации атеросклеротических бляшек может осложняться острым коронарным синдромом (ОКС). История изучения патогенеза атеросклероза насчитывает не одно десятилетие, однако пусковые факторы, ведущие к его осложнениям, до конца неизвестны. Еще в XIX веке Р. Вирховым впервые было выдвинуто предположение, что образование и дестабилизация атеросклеротических бляшек могут быть обусловлены хроническим воспалением [1]. В дальнейшем это было подтверждено при обнаружении воспалительных клеток и провоспалительных цитокинов внутри атеросклеротических бляшек [2–4]. При поиске триггеров данного воспалительного процесса помимо иммуногенных окисленных липопротеинов [5] внутри атеросклеротических бляшек были обнаружены нуклеиновые кислоты и белки различных вирусных и бактериальных патогенов [6–8], антитела к которым выявлялись также в крови пациентов с различными формами ИБС [9, 10]. Однако результаты исследований связи большинства инфекций с прогрессированием атеросклероза были крайне противоречивыми [11, 12]. Наиболее убедительные клинические данные получены для вируса иммунодефицита человека [13], а в экспериментальных работах – также для вирусов герпеса [14]. Однако в клинических работах по изучению роли вирусов герпеса человека в развитии атеросклероза получены противоречивые результаты [15–17], что могло быть связано с определением не активного инфекционного процесса, а постинфекционного антительного ответа или латентных форм вирусов внутри атеросклеротических бляшек. В нашей предыдущей работе мы впервые исследовали признаки продуктивной герпесвирусной инфекции у пациентов с ИБС по данным определения вирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в плазме крови пациентов. Мы показали, что среди всех типов вирусов герпеса человека только продуктивный вирус герпеса 5-го типа, или цитомегаловирус (ЦМВ),

был связан с наличием ОКС [18]. Аналогичные результаты были получены в исследовании S. Gredmark и соавт., в котором показано, что рибонуклеиновая кислота (РНК) ЦМВ в моноцитах пациентов с ОКС встречается чаще, чем у здоровых людей или у пациентов с хроническими формами ИБС [19]. Ранее также было показано, что определяющую роль в течении ОКС играет функция эндотелия, влияющая на сосудистый тонус, а также баланс про- и противовоспалительных факторов, отвечающий за работу системы гемостаза при дестабилизации атеросклеротических бляшек [20–23]. При этом в экспериментальных исследованиях была показана роль ЦМВ в нарушении эндотелийнезависимой и эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) артерий [24, 25]. Кроме того, в клинических исследованиях у пациентов при заражении ЦМВ в крови определяли иммунные клетки, несущие на своей поверхности маркеры активации эндотелиальных клеток [26]. Были также получены данные о негативном влиянии инфицирования ЦМВ на функцию эндотелия у здоровых добровольцев и пациентов, перенесших трансплантацию сердца [27, 28]. В связи с этим в настоящей работе у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) мы исследовали взаимосвязь между продуктивной ЦМВ-инфекцией и ЭЗВД плечевой артерии (ПА) – методом, широко используемым для неинвазивного определения функций эндотелия и достоверно коррелирующим с прогнозом при ОИМ [29–31].

Материалы и методы

Характеристика групп больных и добровольцев без ИБС

В исследование были включены 42 добровольца без ИБС и 63 пациента с ОИМ в соответствии с Универсальным определением Европейского общества кардиологов и настоящими рекомендациями [32–34], поступивших в отделение кардиореанимации ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского» ДЗ г.Москвы. Среди пациентов с острыми формами ИБС было 8 пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST

(ОИМбпST) и 55 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST). В группу пациентов с ОИМ вошли 52 мужчины и 11 женщин (средний возраст $57,4 \pm 9,9$ года). В группу контроля были включены 42 добровольца, из них 15 мужчин и 27 женщин (средний возраст $47,8 \pm 8,3$ года) без клинических признаков ИБС.

У пациентов с ОИМ были произведены сбор и анализ классических факторов риска (ФР) развития ИБС: возраст, пол, дислипидемия (уровень липопротеидов низкой плотности – ЛНП $>4,2$ ммоль/л или общего холестерина $>5,2$ ммоль/л и липопротеидов высокой плотности – ЛВП <1 ммоль/л) [35], ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²), артериальная гипертензия – АГ (уровень систолического артериального давления – АД ≥ 140 мм рт. ст. или диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст.), наличие сахарного диабета (СД) [36].

Обследование здоровых добровольцев включало опрос, биохимический анализ крови, а также ультразвуковое исследование сердца и сонных артерий, стресс-тест. По данным обследования, в контрольной группе не было лиц с признаками атеросклероза.

Все участники подписали информированное согласие на участие в данном исследовании, проведение которого одобрено локальным этическим комитетом Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова.

При сравнении группы контроля и группы пациентов с ОИМ нами выявлены различия по основным ФР развития ИБС, указанные в табл. 1.

Методика определения ДНК ЦМВ

У всех пациентов в течение 24 ч от момента госпитализации до коронарографии, а также у всех добровольцев без ИБС брали 5 мл крови в пробирку с цитратом натрия. Подготовку крови для определения уровня вирусемии осуществляли в течение 30 мин после забора. Образцы крови центрифугировали с помощью центрифуги Eppendorf при 3000 g в течение 15 мин. Затем плазму отбирали в пробирки по 300 мкл и замораживали при температуре -80°C до дальнейшего использования. Для выделения малых количеств нуклеиновых кислот из плазмы использовали модернизированный протокол выделения нуклеиновых кислот с помощью набора QIAamp UltraSense Virus kit, подходящий для выделения менее 10 копий нуклеиновых кислот из образца. Выделенную ДНК элюировали дважды с колонок с помощью 60 мкл элюирующего буфера. До проведения полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) образцы ДНК хранили при температуре -20°C .

ЦМВ выявляли методом ПЦР-РВ с использованием высокочувствительных праймеров и 5'-3'-гидролизующего зонда TaqMan к гену белка тегумента pp65 ЦМВ (табл. 2). Амплификацию оценивали по стандартной

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с ОИМ и лиц контрольной группы

Параметр	Пациенты с ОИМ (n=63)	Добровольцы без ИБС (n=42)	P
Возраст, годы (среднее \pm стандартное отклонение)	57,4 \pm 9,9	47,8 \pm 8,3	0,000
Пол, %			
• Мужчины	82,5	35,7	0,000
• Женщины	17,5	64,3	
Курение, абс. (%)	43 (68,3)	10 (23,8)	0,000
Ожирение, абс. (%)	19 (30,2)	19 (45,2)	0,170
АГ, абс. (%)	42 (66,7)	13 (31)	0,001
СД, абс. (%)	11 (17,5)	1 (2,4)	0,039
Дислипидемия, абс. (%)	24 (38,1)	7 (16,7)	0,032
Прием ингибиторов АПФ на догоспитальном этапе, абс. (%)	19 (30,2)	4 (9,5)	0,010
Прием статинов на догоспитальном этапе, абс. (%)	4 (6,4)	1 (2,4)	0,332
Прием АСК на догоспитальном этапе, абс. (%)	15 (23,8)	1 (2,4)	0,018

Здесь и в табл. 5, 6: ОИМ – острый инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АСК – ацетилсалициловая кислота. Здесь и в табл. 3, 4, 6: АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет.

Таблица 2. Праймеры и пробы ЦМВ

Зонд/Праймер	Нуклеотидная последовательность	5'-модификация	3'-модификация
Зонд	Tacctggagtcctctctcgagga	CAL Fluor Red 610*	BHQ-2**
Прямой праймер	Aaccaagatgcaggtgatagg	–	–
Обратный праймер	Agcgtgacgtgcataaaga	–	–

* – CAL Fluor Red 610 – флуоресцентная метка на зонде.

** – BHQ-2 – гаситель флуоресценции. Здесь и в табл. 3, 6: ЦМВ – цитомегаловирус.

кривой с использованием различных разведений стандарта ДНК ЦМВ («Advanced Biotechnologies, Inc.», США). Амплификацию ДНК проводили с эквимольным количеством праймеров и пробы с помощью PCR multiplex ToughMix («Quanta Bioscience», США, Cat# 95147–250). Для проведения ПЦР был использован термоциклер Bio-Rad thermal cycler («CFX 96 C1000 Touch Thermal Cycler», «Bio-Rad», США).

ПЦР-РВ проводили по модифицированному трехступенчатому протоколу: 1-й шаг – денатурация при температуре 95°C, 3 мин; 2-й шаг – 95°C, 10 с; 3-й шаг – 60°C, 30 с. Затем происходило считывание сигнала флуоресценции. Второй и третий шаги повторялись снова в течение 40 циклов. Флуоресценцию, детектируемую до 38-го цикла, считали специфичной. Специфичность ПЦР была подтверждена с помощью позитивного контроля (очищенная ДНК ЦМВ) и негативного контроля (пуповинная кровь человека): наборы праймеров и пробы показали амплификацию на родственной ДНК, а в образцах пуповинной крови амплификации не наблюдалось. Мы проводили анализ концентрации ДНК ЦМВ в мультиплексной ПЦР с вирусами герпеса человека других типов. Признаком клинически значимой продукции ЦМВ считали определение более 1000 копий ДНК ЦМВ на 1 мл плазмы пациента.

Методика проведения теста ЭЗВД ПА для оценки функционального состояния эндотелия

Функциональное состояние эндотелия оценивали с помощью теста ЭЗВД ПА согласно методике, описанной D. Celermajer и соавт., по протоколу рекомендаций от 2011 г. [37]. Тест ЭЗВД выполнялся на ультразвуковом аппарате Toshiba Artida. Анализировали изображение ПА в М-режиме, в продольном сечении на 5 см проксимальнее локтевой ямки. Манжету сфигмоманометра накладывали на плечо проксимальнее места сканирования ПА и нагнетали воздух, достигая давления на 50 мм рт. ст. выше систолического АД. Через 5 мин осуществляли декомпрессию манжеты, что сопровождалось реактивной гиперемией, и непрерывно регистрировали продольное изображение ПА в течение 60 с. Диаметр ПА оценивали исходно и на протяжении 60 с после декомпрессии манжеты. ЭЗВД ПА вычисляли по формуле:

$$\text{ЭЗВД ПА} = [(D_{\text{конеч.}} - D_{\text{исх.}}) / D_{\text{исх.}}] \times 100\%,$$

где $D_{\text{конеч.}}$ – максимальный диаметр ПА через 60 с после декомпрессии манжеты; $D_{\text{исх.}}$ – исходный диаметр ПА. Функцию эндотелия определяли у контрольной группы и у пациентов с ОИМ при поступлении до коронарографии.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ выполняли в программе Statistica 12.0. Все данные, полученные в исследовании,

не имели признаков нормального распределения на основании теста Шапиро–Уилка и поэтому представлены с помощью медианы и межквартильных интервалов – $Me (Q_2; Q_4)$. Вследствие непараметрического распределения для сравнения двух групп между собой использовали тест Манна–Уитни. Кроме того, применяли коэффициент корреляции Спирмена. Для оценки отношения шансов наличия инфаркта миокарда использовали методику бинарной логистической регрессии, а при оценке вклада ФР в результаты теста ЭЗВД ПА, с учетом логнормального распределения данного признака, – one-way ANOVA. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ продуктивной

ЦМВ-инфекции методом ПЦР-РВ

Активную продукцию ДНК ЦМВ (более 1000 копий в 1 мл плазмы крови) достаточно часто обнаруживали как у больных, так и у здоровых добровольцев. Однако частота выявления продуктивного ЦМВ у пациентов с ОИМ была достоверно выше, чем у пациентов без ИБС (50,8% против 23,8%; $p = 0,005$). Кроме того, достоверно была повышена абсолютная концентрация ДНК ЦМВ в плазме крови пациентов по сравнению с группой контроля 1185,7 (0; 3003,0) против 0 (0; 910,8) копий ДНК/мл плазмы ($p = 0,011$; рис. 1).

Учитывая различия между группами пациентов с ИБС и добровольцев без ИБС по таким клиниче-

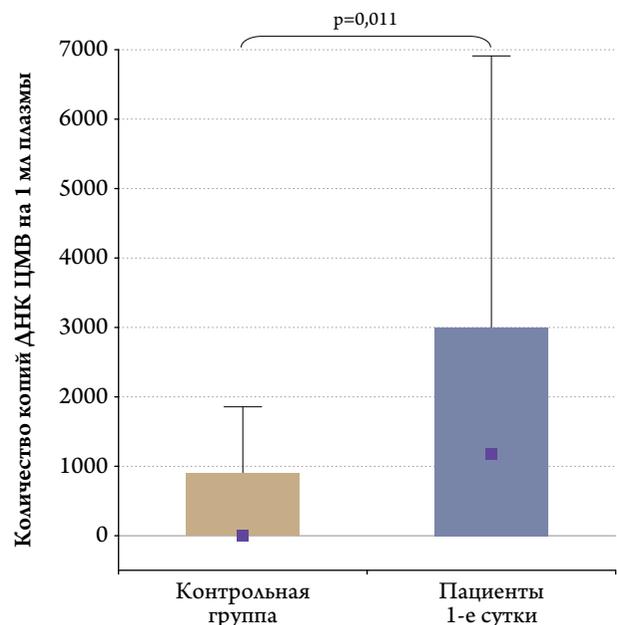


Рис. 1. Концентрация ДНК ЦМВ в контрольной группе и группе пациентов с ОИМ.

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; здесь и на рис. 2, 3: ЦМВ – цитомегаловирус; ОИМ – острый инфаркт миокарда.

Таблица 3. Влияние ФР на активность ЦМВ в обеих обследованных группах

Показатель	Количество копий ДНК ЦМВ на 1 мл плазмы		P
	наличие ФР	отсутствие ФР	
Возраст (>65 для женщин и >55 лет для мужчин) (n=37/68)*	577,1 (0; 4385,2)	457,1 (0; 1911,8)	0,570
Мужской пол (n=67/38)*	577,1 (0; 2521,2)	35,6 (0; 1728,8)	0,404
Курение (n=53/52)*	834,8 (0; 2686,5)	0 (0; 1587,5)	0,051
АГ (n=55/50)*	1638,6 (0; 3346,8)	0 (0; 854,5)	0,001
СД (n=12/93)*	288,5 (0; 1701,6)	469,1 (0; 2543,4)	0,508
Дислипидемия (n=21/84)*	445,0 (0; 2026,9)	523,1 (0; 2388,2)	0,752

Здесь и в табл. 4 и 6: * – в скобках указано количество пациентов в обеих группах, соответственно. ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота. Здесь и в табл. 4–6: ФР – факторы риска.

ским характеристикам, как возраст, пол, курение, АГ, СД и дислипидемия, мы оценили влияние данных ФР на концентрацию ДНК ЦМВ в обеих группах (табл. 3). Для анализа факторов риска ИБС показатель возраста был переведен в биномиальное распределение с учетом возраста для мужчин старше 55 лет и для женщин старше 65 лет [36].

Мы выявили, что концентрация ДНК ЦМВ в плазме у пациентов с ОИМ выше, чем у пациентов без ИБС, независимо от таких ФР, как пол, курение, СД и дислипидемия. При этом было выявлено достоверное увеличение количества копий ДНК ЦМВ при наличии АГ. Кроме того, мы выявили статистически значимую положительную корреляцию между продукцией ЦМВ и возрастом среди обеих групп пациентов (R=0,36; p=0,007).

Для оценки вклада ЦМВ-инфекции в заболевание был проведен анализ бинарной логистической регрессии с учетом ФР развития ИБС, различающихся в группе пациентов и добровольцев. Мы показали достоверную

взаимосвязь продуктивной ЦМВ-инфекции с наличием ОИМ наравне с такими ФР, как пол, возраст, курение и СД (рис. 2).

Анализ функции эндотелия методом ЭЗВД ПА

При проведении теста ЭЗВД из анализа был исключен один доброволец без ИБС в связи с резким повышением АД, а также 24 пациента с ОИМ, среди которых 6 пациентам исследование не проводилось в связи с внутривенным введением нитратов на догоспитальном этапе или при поступлении в стационар, а 18 пациентам проводилось отдаленное ишемическое прекондиционирование, влияющее на результаты теста ЭЗВД ПА [38].

В результате сравнения двух групп мы показали, что ЭЗВД ПА достоверно снижена у пациентов в 1-е сутки ОИМ по сравнению с таковой у добровольцев без ИБС – 4,4 (0; 9,6) % против 11,5 (7,5; 15,2) % (p<0,0001; рис. 3).

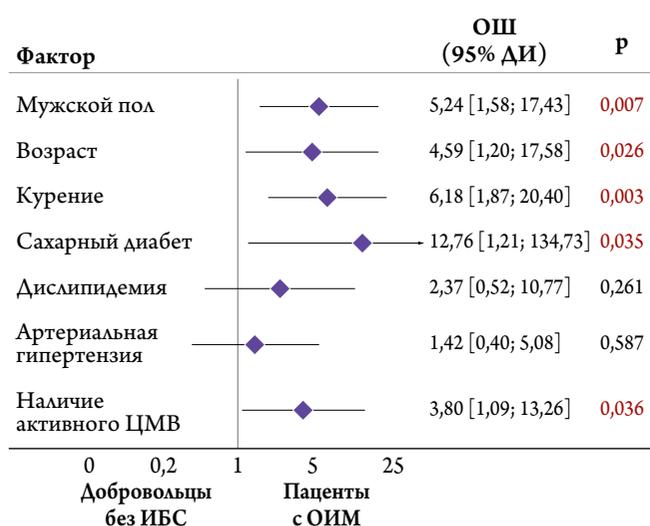


Рис. 2. Вклад ФР ИБС и продукции ЦМВ в наличие ОИМ.

ФР – факторы риска; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ЦМВ – цитомегаловирус; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

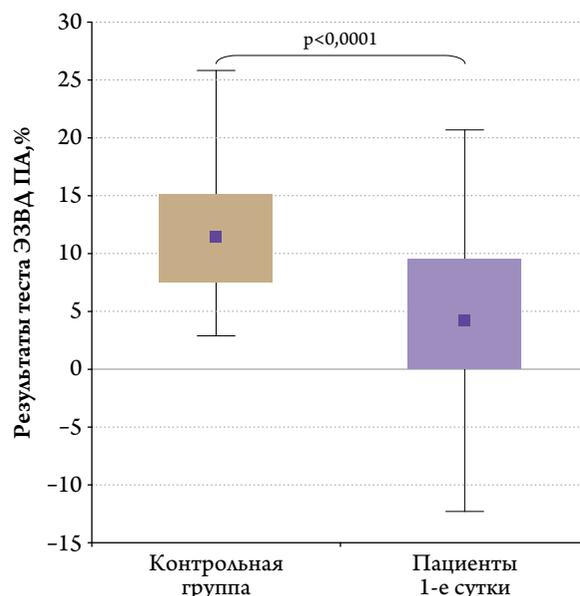


Рис. 3. Результаты теста ЭЗВД ПА в контрольной группе и группе пациентов с ОИМ.

ЭЗВД ПА – эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии.

Таблица 4. Влияние ФР на функцию эндотелия в обеих группах

Показатель	Тест ЭЗВД ПА, %		P
	наличие ФР	отсутствие ФР	
Возраст (> 65 лет для женщин и > 55 лет для мужчин) (n=36/62)*	5,2 (0; 9,2)	10,0 (3,9; 14,2)	0,007
Мужской пол (n=61/37)*	5,6 (0; 12,5)	10,3 (5,9; 16,1)	0,010
Курение (n=49/49)*	8,2 (1,9; 13,6)	7,5 (2,9; 13,8)	0,763
АГ (n=51/47)*	5,8 (1,1; 12,0)	10 (3,7; 14,1)	0,079
СД (n=12/86)	3,9 (1,4; 8,3)	8,2 (3,2; 13,9)	0,120
Дислипидемия (n=18/80)*	5,9 (2,3; 10,2)	8,6 (3,2; 13,9)	0,731

Здесь и в табл. 5, 6: ЭЗВД ПА – эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии.

Таблица 5. Взаимодействие ФР и функции эндотелия

ФР	Тест ЭЗВД ПА, %		P
	наличие ФР	отсутствие ФР	
Наличие ОИМ	5,4±7,4	12,3±8,9	0,011
Возраст (>65 лет для женщин и >55 лет для мужчин)	5,1±8,0	10,1±8,6	0,200
Мужской пол	6,2±8,2	11,6±8,5	0,218

Учитывая различия между группами по основным характеристикам, мы оценили влияние различных ФР на функцию эндотелия среди двух исследуемых групп (табл. 4).

Мы показали, что эндотелийзависимая вазодилатация нарушена у пациентов с ОИМ по сравнению с добровольцами, независимо от таких ФР, как курение, АГ, СД и дислипидемия. Однако нами выявлены достоверные различия по результатам теста ЭЗВД ПА у пациентов разного пола и возраста. В связи с этим мы выполнили исследование взаимодействия перечисленных признаков с функцией эндотелия у пациентов с ОИМ и пациентов без ИБС. Учитывая лог-нормальное распределение функций эндотелия, мы выполнили многофакторный дисперсионный анализ с учетом пола, возраста и наличия ОИМ как независимых признаков (табл. 5).

Независимо от пола и возраста группы пациентов с ОИМ и добровольцев без ИБС достоверно различались по результатам теста ЭЗВД ПА.

Корреляция функции эндотелия и продукции ЦМВ

Мы провели корреляционный анализ связи между абсолютной концентрацией ДНК ЦМВ в плазме крови и результатом теста ЭЗВД ПА у пациентов с ОИМ и добровольцев без ИБС. Мы выявили статистически значимую отрицательную корреляцию между концентрацией ДНК ЦМВ и результатами теста ЭЗВД ПА в общей

группе пациентов и добровольцев без ИБС ($R = -0,35$; $p = 0,002$) и отдельно в подгруппе пациентов с ОИМ ($R = -0,36$; $p = 0,023$).

Учитывая выявленное нами влияние АД, пола и возраста на концентрацию ЦМВ и функцию эндотелия, мы выполнили исследование взаимодействия перечисленных признаков в общей группе пациентов с ОИМ и добровольцев. Учитывая лог-нормальное распределение показателей теста ЭЗВД ПА, мы выполнили многофакторный дисперсионный анализ с учетом пола, возраста, АГ и наличия продуктивной ЦМВ-инфекции как независимых признаков (табл. 6).

Таким образом, независимо от других ФР, функция эндотелия ухудшалась при активной продукции ДНК ЦМВ и в более пожилом возрасте исследуемых.

Обсуждение

Воспаление и активация клеток иммунной системы в крови пациентов связаны с развитием ОКС у пациентов с ИБС [39]. Ранее мы также обнаружили, что спектр лимфоцитов и их активационный статус внутри атеросклеротических бляшек отличаются от данных показателей в крови тех же пациентов [40]. Вирусы герпеса человека, которые являются одними из самых древних и наиболее распространенных вирусов в популяции, часто хронически персистируют и реактивируются в организме,

Таблица 6. Взаимодействие ФР, активации ЦМВ и функций эндотелия у пациентов с ОИМ и добровольцев без ИБС

Показатель	Тест ЭЗВД ПА, %		P
	наличие ФР	отсутствие ФР	
Наличие >1000 копий ДНК ЦМВ на 1 мл плазмы (n=32/48)*	5,7±9,2	10,9±8,2	0,035
Возраст (>65 лет для женщин и > 55 лет для мужчин) (n=29/51)*	4,4±8,2	11,3±8,4	0,031
Мужской пол (n=48/32)	6,7±8,4	12,0±8,8	0,089
АГ (n=38/42)*	6,4±8,5	11,1±8,8	0,926

ВАШ ВЫБОР — ЕГО БУДУЩЕЕ!

- 
ПРАДАКСА® — широко изученный профиль безопасности¹⁻¹⁰
- 
ПРАДАКСА® 150 мг x2 — единственный НОАК, превзошедший варфарин в снижении риска ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий^{9-13*}

* — неклапанная фибрилляция предсердий.
НОАК — новые оральные антикоагулянты

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® (Pradaxa®)¹³. Регистрационный номер: ЛСР-007065/09 (для дозировок 75 мг и 110 мг); ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). **МНН:** дабигатрана этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. **Показания:** профилактика венозных тромбозов и пациентов после ортопедических операций, профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий, лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение; геморрагический диатез; спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавно изъязвленного ЖКТ; наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция; недавнее внутримозговое кровоизлияние; наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода; врожденные артериовенозные дефекты; сосудистые аневризмы или большие внутримозговые или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, дальтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, аликсабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоспорина, нтраконазола, такролимуса и дронадрона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день независимо от времени приема пищи, заливая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. Особые указания при изъятии капсул из блистера: оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу. **Побочное действие.** Побочные эффекты, выявленные при применении препарата: с целью профилактики ВТЗ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Часто (от 1/100 до 1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, гематурия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Особые указания.** Риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, также как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяется не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** в сухом месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

ООО «Берингер Ингельхайм», 125171 Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Телефон (495) 5445044. Факс (495) 5445620. www.boehringer-ingelheim.ru. Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: ООО «Берингер Ингельхайм», Почтовый адрес: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел.: +7 495 544 50 44. Электронная почта: PV_Joccal_Russia@boehringer-ingelheim.com
Литература: 1. Graham D et al *Circulation* 2015; 131: 157-164. 2. Villness T et al; *Thrombosis Haemostasis*: 2015; 114: 1290-1298. 3. Seeger J et al; *Thrombosis Haemostasis*: 2015; 114: 1277-1289. 4. Larsen T et al; *JACC* 2013;61:2264-2273. 5. Larsen T et al; *The American Journal of medicine*: 2014; 127: 329-336. 6. Lauffenburger JC et al; *J Am Heart Assoc* 2015; 7. Gorst-Rasmussen et al. *Pharmacoeconomic Drug Saf* 2016; doi:10.1002/pds.4034. 8. Graham DJ, et al. *JAMA Intern Med*, 2016;176(11):1662-1671. doi:10.1001/jamainternmed.2016.5954. 9. Connolly SJ et al. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151. 10. Connolly SJ et al. *N Engl J Med* 2010; 363:1875-1876. 11. Granger CB et al. *N Engl J Med* 2011;365:981-992. 12. Patel M et al *N Engl J Med* 2011;365:883-91. 13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® РУ: 75мг/110 мг - ЛСР-007065/09; 150 мг - ЛП-000872; 13. Pradaxa. European SmPC; доступно по ссылке: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf 09 августа 2017

что делает их хорошими кандидатами на роль триггеров иммунной активации в атеросклеротических бляшках. Взаимосвязь между наличием герпесвирусной инфекции и атеросклерозом была предположена еще в 1980 г., когда С. Fabricant и соавт., исследуя сосуды кур с болезнью Марека (вызываемой герпесвирусом птиц), обнаружили развитие у них атеросклеротических изменений сосудов [14]. Эти данные были позднее подтверждены и другими исследователями, использовавшими различные животные модели [41]. Кроме того, в целом ряде экспериментальных работ по заражению эндотелиальных клеток сосудов было показано, что инфицирование ЦМВ ассоциировано с прогрессированием атеросклероза [42]. Так, репликация ЦМВ в клетках приводит к синтезу очень ранних генов вируса [43], которые запускают выделение эндотелиальными клетками провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также молекул межклеточной адгезии и матриксных металлопротеиназ [44, 45]. Под воздействием этих веществ происходят дифференцировка Т-лимфоцитов CD4 и CD8 и их направленная миграция в субэндотелий [46, 47], а также активация расщепления покрышки бляшки, что приводит к ее дестабилизации и развитию атеротромбоза.

Однако при переходе от лабораторных работ к клиническим исследованиям были получены противоречивые результаты. При анализе распределения ДНК ЦМВ в сосудистой стенке человека была выявлена относительно низкая распространенность вирусной ДНК в стенках аорты и коронарных артерий, как у пациентов с атеросклерозом [48, 49], так и в сосудах жертв дорожно-транспортных происшествий [50], что подтверждалось результатами проведенного нами ранее исследования [51]. В других работах, наоборот, ДНК ЦМВ встречалась чаще в участках сосудов с признаками атеросклероза [52, 53]. При исследовании реакции иммунной системы на ЦМВ-инфекцию была выявлена взаимосвязь между повышенным титром антител к ЦМВ и частотой развития рестенозов после чрескожного коронарного вмешательства [54], а также риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью вследствие сердечно-сосудистых заболеваний [55–57], особенно у пациентов старше 65 лет [58]. В исследовании А. Timoteo и соавт. также определялось влияние высокого титра антител к ЦМВ на частоту развития повторных сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с ОКС в течение 30 дней (17% против 11%) и 6 мес (50% против 15%) от исходной госпитализации [59]. Однако результаты сероэпидемиологических исследований также оказались противоречивыми. Например, Р.М. Ridker и соавт. в проспективном исследовании не выявили взаимосвязи между наличием антител к ЦМВ и риском развития атеротромботических осложнений [60]. Более того, в исследованиях с многофакторным анализом с учетом пола,

возраста и традиционных ФР развития ИБС, влияния серопозитивности по ЦМВ на развитие атеросклероза у пациентов также не было выявлено [61]. Отсутствие достоверной корреляции между титрами антител к ЦМВ и развитием атеросклероза могло быть связано с тем, что антитела сохраняются на высоком уровне в течение нескольких месяцев после эпизода активации ЦМВ [62]. В работах с исследованием ДНК ЦМВ в мононуклеарах крови вирусная ДНК выявлялась в небольшом проценте случаев и, согласно нашим ранее опубликованным данным, ее концентрация не коррелировала с наличием и тяжестью течения ИБС [18]. В дальнейшем было показано, что ДНК ЦМВ редко встречается в мононуклеарах периферической крови, и его выявление свидетельствует лишь о переносе латентных форм вируса [63].

При изучении активации ЦМВ-инфекции было показано, что только обнаружение продуктов репликации ЦМВ (вирусной РНК) или выделение вирусной ДНК в плазму крови являются достоверными признаками продуктивной инфекции в организме [64, 65]. В работе S. Gredmark и соавт. для оценки репликации ЦМВ проводилось определение ранних генов РНК герпес-вируса в мононуклеарах периферической крови у пациентов с ОКС, хроническими формами ИБС и здоровых добровольцев. Авторы выявили, что распространенность ЦМВ-инфекции у пациентов с ОКС достоверно выше, чем у здоровых добровольцев и пациентов с ИБС ($p < 0,001$) [19]. В нашей предыдущей работе также показано, что продуктивная ЦМВ-инфекция (измеренная по уровню ДНК вируса ЦМВ в плазме крови) чаще встречается у пациентов с ОКС, чем у пациентов с хроническими формами ИБС и здоровых добровольцев (77,1% против 55,6 и 46,2% соответственно; $p = 0,012$). Более того, в предыдущей работе нами также была обнаружена положительная корреляция между содержанием ДНК ЦМВ и дифференцировкой Т-лимфоцитов внутри атеросклеротических бляшек у пациентов с атеросклерозом периферических артерий [18], что соответствовало полученным данным в других работах об активной дифференцировке эффекторных Т-лимфоцитов CD8 и CD4 в крови пациентов, инфицированных ЦМВ [26, 66, 67]. В настоящей работе мы также подтвердили полученные нами ранее данные о наличии продуктивной ЦМВ-инфекции у пациентов с ОКС. Мы показали, что распространенность и концентрация ДНК ЦМВ в плазме пациентов с ОИМ достоверно выше, чем у добровольцев без ИБС. Сведения о числе копий ДНК ЦМВ в настоящей работе отличались от результатов работы Е.А. Никитской и соавт. [68], вероятно, в связи с измененной в настоящей работе методикой экстракции вирусной ДНК с использованием высокочувствительного метода UltraSense Virus kit («Qiagen», Германия). Нами также выявлена

достоверная разница по числу копий ДНК ЦМВ в зависимости от наличия АГ и возраста обследуемых. Наши результаты соответствуют данным литературы, согласно которым, выявлялась связь ЦМВ-инфекции по данным наличия антител к ЦМВ в крови с возрастом пациентов [69]. Кроме того, в ряде исследований определяли взаимосвязь титра антител к ЦМВ с уровнем систолического и диастолического АД, особенно у пожилых пациентов [67, 70]. Более того, в исследовании S. Li и соавт. также выявлена корреляция с АД не только титра антител к ЦМВ, но и концентрации микроРНК ЦМВ в плазме крови пациентов [71], что соответствует полученным нами результатам об активации ЦМВ. Одной из причин для развития АГ у пациентов, серопозитивных по ЦМВ, предположено возникновение дисфункции эндотелия [72], что подтверждалось в экспериментальных работах на мышцах, у которых при инфицировании ЦМВ развивалась АГ и стимулировался синтез провоспалительных цитокинов клетками эндотелия [73]. Полученные данные также могут объясняться выявленным в эксперименте повышением синтеза ангиотензина II гладкомышечными клетками и ренина эндотелиальными клетками при инфицировании ЦМВ [74].

Учитывая обнаруженные различия в продукции вирусной ДНК между пациентами и добровольцами, мы провели оценку взаимосвязи продуктивной ЦМВ-инфекции с наличием ОИМ в многофакторном анализе с учетом ФР развития ИБС – мужского пола, возраста, курения, СД, дислипидемии и АГ. Мы впервые показали независимую связь продуктивной ЦМВ-инфекции с наличием ОИМ. Наши данные соответствуют результатам мета-анализа, в котором показана достоверная корреляция между концентрацией антител к ЦМВ и риском развития ИБС, как в проспективных (отношение шансов – ОШ 1,31 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,13 до 1,52), так и ретроспективных (ОШ 1,79 при 95% ДИ от 1,66 до 1,94) исследованиях [75].

При исследовании функции эндотелия в настоящей работе мы подтвердили показанную ранее нами и другими исследователями дисфункцию эндотелия у пациентов с ОИМ [21, 31, 38, 76, 77]. Ранее было выявлено, что наравне с такими ФР, как гиперлипидемия, курение, СД и АГ, ЭЗВД является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений [78–80]. При этом ухудшение прогноза заболевания при нарушении функции эндотелия показано для пациентов как с ОИМпST [21], так и с ОИМбпST [31]. Мы показали, что функция эндотелия нарушена значительно у мужчин и в более пожилом возрасте, что также соответствует данным литературы [81, 82].

В клинических исследованиях ранее было показано влияние ЦМВ-инфекции на сосудистую стенку у пациентов с эндотелиитом роговицы и другими воспалитель-

ными заболеваниями глаза [83]. Кроме того, у здоровых добровольцев была показана положительная корреляция наличия антител к ЦМВ с ухудшением функций эндотелия по результатам теста с брадикинином и теста ЭЗВД ПА [27, 84]. В дальнейшем при обследовании пациентов после трансплантации сердца при появлении ДНК ЦМВ в моноцитах крови было показано ухудшение результатов теста ЭЗВД ПА, а также микроциркуляторной и дистальной эпикардиальной функции эндотелия по данным коронарного резерва кровотока [28, 85]. В настоящей работе мы впервые исследовали взаимосвязь между ЦМВ и развитием дисфункции эндотелия у пациентов с ОИМ. Мы впервые показали отрицательную корреляцию между результатами теста ЭЗВД ПА и концентрацией ДНК ЦМВ у пациентов с ОИМ и добровольцев без ИБС, а также отдельно в группе пациентов с ОИМ. Этот эффект мог определяться выявленным ранее в эксперименте воздействием ЦМВ-инфекции на синтез ингибитора эндотелиальной NO-синтазы и блокаду активации eNOS [86, 87]. При многофакторном анализе мы подтвердили, что выявленная корреляция продукции ЦМВ с дисфункцией эндотелия сохранялась, независимо от АГ, пола и возраста пациентов – факторов, достоверно связанных с продукцией ЦМВ и функцией эндотелия.

Заключение

Нами показано, что у пациентов с острым инфарктом миокарда достоверно чаще выявляется продуктивная цитомегаловирусная инфекция. При этом количество копий дезоксирибонуклеиновой кислоты цитомегаловируса в плазме крови пациентов отрицательно коррелирует с результатами теста эндотелийзависимой вазодилатации, который достоверно отражает степень дисфункции эндотелия. Несмотря на выявленную нами взаимосвязь функции эндотелия и продукции цитомегаловируса с полом, возрастом пациентов и артериальным давлением, корреляция вирусной продукции с функцией эндотелия сохраняла значимость при многофакторном анализе. Мы предполагаем, что продукция цитомегаловируса в инфицированных эндотелиальных клетках запускает их активацию, синтез провоспалительных цитокинов и привлечение в атеросклеротические бляшки активированных иммунных клеток. Это приводит к прогрессированию атеросклероза и появлению дисфункции эндотелия, ухудшая прогноз заболевания у пациентов с ишемической болезнью сердца. Дальнейшее исследование механизмов влияния цитомегаловируса на функцию эндотелия и течение ишемической болезни сердца поможет разработать новые подходы к лечению атеросклероза.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ, соглашение №18-15-00420.

Сведения об авторах:

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Лебедева А. М. – мл. н. с. лаборатории атеротромбоза, ассистент кафедры кардиологии.

Шпектор А. В. – д. м. н., проф., н. с. лаборатории атеротромбоза, зав. кафедрой кардиологии.

Лаборатория атеротромбоза

Марюхнич Е. В. – мл. н. с. лаборатории.

Никитская Е. А. – мл. н. с. лаборатории.

Рыжкова Е. В. – лаборант лаборатории.

Васильева Е. Ю. – д. м. н., зав. лабораторией.

Кафедра кардиологии

Албакова Т. М. – ст. лаборант кафедры.

Албакова Р. М. – ст. лаборант кафедры.

Национальный Институт Детского Здоровья и Развития Человека им. Юнис Кеннеди Шрайвер Национальных Институтов Здоровья, Мэриленд, США

Отдел межклеточных взаимодействий

Марголис А. Б. – д. биол. н., проф., зав. отделом.

Гривель Ж.-Ш. – д. биол. н., вед. н. с. отдела.

E-mail: asya.lebedev@mail.ru

Information about the author:

A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Department of Cardiology

Anna M. Lebedeva – MD.

E-mail: asya.lebedev@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Virchow, R. L. K. Cellular Pathology 1859, special ed. London, UK: Churchill, John; 1978: 204–207 p.
2. Ait-Oufella H., Taleb S., Mallat Z. et al. Cytokine network and T cell immunity in atherosclerosis. *Semin Immunopathol* 2009;31 (1):23–33.
3. Libby P., Okamoto Y., Rocha V.Z. et al. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J* 2010;74 (2):213–220.
4. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352 (16):1685–95.
5. Kruth H. S. Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages. *Curr Opin Lipidol* 2002;13 (5):483–488.
6. Pesonen E., El-Segaiar M., Persson K. et al. Infections as a stimulus for coronary occlusion, obstruction, or acute coronary syndromes. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009;3 (6):447–454.
7. Andrié R. P., Bauriedel G., Tuleta I. et al. Impact of intimal pathogen burden in acute coronary syndromes – correlation with inflammation, thrombosis, and autoimmunity. *Cardiovasc Pathol* 2010;19 (6):e205–e210.
8. Reszka E., Jegier B., Wasowicz W. et al. Detection of infectious agents by polymerase chain reaction in human aortic wall. *Cardiovasc Pathol* 2008;17 (5):297–302.
9. Siscovick D.S., Schwartz S.M., Corey L. et al. Chlamydia pneumoniae, herpes simplex virus type 1, and cytomegalovirus and incident myocardial infarction and coronary heart disease death in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2000;102 (19):2335–2340.
10. 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;106 (5):858–867.
11. Stassen F.R., Vainas T., Bruggeman C. A. Infection and atherosclerosis. An alternative view on an outdated hypothesis. *Pharmacol Rep* 2008;60 (1):85–92.
12. Haider A. W., Wilson P.W. F., Larson M. G. et al. The association of seropositivity to Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae, and cytomegalovirus with risk of cardiovascular disease: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40 (8):1408–13.
13. Longenecker C. T., Sullivan C., Baker J.V. Immune activation and cardiovascular disease in chronic HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2016;11 (2):216–225.
14. Hajjar D.P., Fabricant C. G., Minick C.R. et al. Virus-induced atherosclerosis. Herpesvirus infection alters aortic cholesterol metabolism and accumulation. *Am J Pathol* 1986;122 (1):62–70.
15. Núñez J., Chilet M., Blasco M.L. et al. Low rate of detection of active cytomegalovirus (CMV) infection early following acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2012;222 (1):295–297.
16. Sorlie P.D., Nieto F.J., Adam E. et al. A prospective study of cytomegalovirus, herpes simplex virus 1, and coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arch Intern Med* 2000;160 (13):2027–2032.
17. Tremolada S., Delbue S., Ferrareso M. et al. Search for genomic sequences of microbial agents in atherosclerotic plaques. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011;24 (1):243–246.
18. Nikitskaya E., Lebedeva A., Ivanova O. et al. Cytomegalovirus-Productive Infection Is Associated With Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc* 2016;5 (8):e003759.
19. Gredmark S., Jonasson L., Van Gosliga D. et al. Active cytomegalovirus replication in patients with coronary disease. *Scand Cardiovasc J* 2007;41 (4):230–234.
20. Sawada T., Emoto T., Motoji Y. et al. Possible association between non-invasive parameter of flow-mediated dilatation in brachial artery and whole coronary plaque vulnerability in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2013;166 (3):613–20.
21. Abdel Hamid M., Bakhom S.W., Sharaf Y. et al. Circulating Endothelial Cells and Endothelial Function Predict Major Adverse

- Cardiac Events and Early Adverse Left Ventricular Remodeling in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Interv Cardiol* 2016;29 (1):89–98.
22. Guazzi M., Reina G., Gripari P. et al. Prognostic value of flow-mediated dilatation following myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2009;132 (1):45–50.
 23. Xu Y., Arora R. C., Hiebert B. M. et al. Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Hear J – Cardiovasc Imaging* 2014;15 (7):736–746.
 24. Gombos R. B., Brown J. C., Teefy J. et al. Vascular dysfunction in young, mid-aged and aged mice with latent cytomegalovirus infections. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;304 (2):H183–H194.
 25. Khoretonenko M. V., Leskov I. L., Jennings S. R. et al. Cytomegalovirus Infection Leads to Microvascular Dysfunction and Exacerbates Hypercholesterolemia-Induced Responses. *Am J Pathol* 2010;177 (4):2134–2144.
 26. van de Berg P. J. E. J., Yong S.-L., Remmerswaal E. B. M. et al. Cytomegalovirus-Induced Effector T Cells Cause Endothelial Cell Damage. *Clin Vaccine Immunol* 2012;19 (5):772–779.
 27. Grahame-Clarke C., Chan N. N., Andrew D. et al. Human Cytomegalovirus Seropositivity Is Associated With Impaired Vascular Function. *Circulation* 2003;108 (6):678–683.
 28. Simmonds J., Fenton M., Dewar C. et al. Endothelial Dysfunction and Cytomegalovirus Replication in Pediatric Heart Transplantation. *Circulation* 2008;117 (20):2657–2661.
 29. Flammer A. J., Anderson T., Celermajer D. S. et al. The Assessment of Endothelial Function. *Circulation* 2012;126 (6).
 30. Vasilieva E., Urazovskaya I., Skrypnik D. et al. Total occlusion of the infarct-related coronary artery correlates with brachial artery flow-mediated dilation in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Acute Card Care* 2009;11 (3):155–159.
 31. Careri G., Nerla R., Di Monaco A. et al. Clinical correlates and prognostic value of flow mediated dilation in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2013;111 (1):51–7.
 32. Roffi M., Patrono C., Collet J.-P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2015;32 (23):2999–3054.
 33. Steg P. G., James S. K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33 (20):2569–2619.
 34. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S. et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60 (16):1581–98.
 35. Ejoy M. V., Sergienko I. V., Rojkova T. A. et al. Russian guidelines on diagnostics and treatment of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis and dyslipidemia* 2016;4 (25): 21–29. Russian (Ежов М. В., Сергиенко И. В., Рожкова Т. А. и др. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз и дислипидемии* 2016;4 (25):21–29).
 36. Agostino R. B. D., Vasan R. S., Pencina M. J. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117 (6):743–753.
 37. Thijssen D. H. J., Black M. A., Pyke K. E. et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300 (1):H2–12.
 38. Manchurov V., Ryazankina N., Khmara T. et al. Remote ischemic preconditioning and endothelial function in patients with acute myocardial infarction and primary PCI. *Am J Med* 2014;127 (7):670–673.
 39. Libby P., Tabas I., Fredman G. et al. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res* 2014;114 (12):1867–79.
 40. Grivel J.-C., Ivanova O., Pinegina N. et al. Activation of T lymphocytes in atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31 (12):2929–2937.
 41. Vliegen I., Herengreen S. B., Grauls G. E. L. M. et al. Mouse cytomegalovirus antigenic immune stimulation is sufficient to aggravate atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Atherosclerosis* 2005;181 (1):39–44.
 42. DuRose J. B., Li J., Chien S. et al. Infection of Vascular Endothelial Cells with Human Cytomegalovirus under Fluid Shear Stress Reveals Preferential Entry and Spread of Virus in Flow Conditions Simulating Atheroprone Regions of the Artery. *J Virol* 2012;86 (24):13745–13755.
 43. Jarvis M. A., Nelson J. A. Human cytomegalovirus persistence and latency in endothelial cells and macrophages. *Curr Opin Microbiol* 2002;5 (4):403–7.
 44. Tabata T., Kawakatsu H., Maidji E. et al. Induction of an Epithelial Integrin $\alpha v \beta 6$ in Human Cytomegalovirus-Infected Endothelial Cells Leads to Activation of Transforming Growth Factor- $\beta 1$ and Increased Collagen Production. *Am J Pathol* 2008;172 (4):1127–1140.
 45. Wang R.-J., Tuo H.-Z., Wang D.-X. et al. [Effect of cytomegalovirus infection on expression of matrix metalloproteinase-2 in human endothelial cells]. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* 2007;21 (3):264–266.
 46. Waldman W. J., Knight D. A., Huang E. H. An in vitro model of T cell activation by autologous cytomegalovirus (CMV) – infected human adult endothelial cells: contribution of CMV-enhanced endothelial ICAM-1. *J Immunol* 1998;160 (7):3143–51.
 47. Walker J. D., Maier C. L., Pober J. S. Cytomegalovirus-infected human endothelial cells can stimulate allogeneic CD4+ memory T cells by releasing antigenic exosomes. *J Immunol* 2009;182 (3):1548–1559.
 48. Gyorkey F., Melnick J. L., Guinn G. A. et al. Herpesviridae in the endothelial and smooth muscle cells of the proximal aorta in arteriosclerotic patients. *Exp Mol Pathol* 1984;40 (3):328–39.
 49. Melnick J. L., Hu C., Burek J. et al. Cytomegalovirus DNA in arterial walls of patients with atherosclerosis. *J Med Virol* 1994;42 (2):170–4.
 50. Yamashiroya H. M., Ghosh L., Yang R. et al. Herpesviridae in the coronary arteries and aorta of young trauma victims. *Am J Pathol* 1988;130 (1):71–9.
 51. Nikitskaya E. A., Grivel J.-C., Ivanova O. I. et al. Detection of human herpes viruses DNA in coronary artery in patients who died in acute stage of myocardial infarction. *Creative Cardiology* 2014;4:52–64. Russian (Никитская Е. А., Гривель Ж.-Ш., Иванова О. И. и др. Исследование герпесвирусной ДНК в коронарных артериях пациентов, умерших в острой стадии инфаркта миокарда. *Креативная кардиология* 2014;4:52–64).
 52. Ibrahim A. I., Obeid M. T., Jouma M. J. et al. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus DNA in atherosclerotic plaques and in unaffected bypass grafts. *J Clin Virol* 2005;32 (1):29–32.
 53. Espinola-Klein C., Rupprecht H. J., Blankenberg S. et al. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis. *Circulation* 2002;105 (1):15–21.
 54. Epstein S. E., Zhou Y. F., Zhu J. Potential role of cytomegalovirus in the pathogenesis of restenosis and atherosclerosis. *Am Heart J* 1999;138 (5 Pt 2):S476–8.
 55. Pesonen E., El-Segaier M., Persson K. et al. Infections as a stimulus for coronary occlusion, obstruction, or acute coronary syndromes. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009;3 (6):447–454.
 56. Strandberg T. E., Pitkala K. H., Tilvis R. S. Cytomegalovirus Antibody Level and Mortality Among Community-Dwelling Older Adults With Stable Cardiovascular Disease. *JAMA* 2009;301 (4):380.
 57. Wang G. C., Kao W. H. L., Murakami P. et al. Cytomegalovirus Infection and the Risk of Mortality and Frailty in Older Women: A Prospective Observational Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2010;171 (10):1144–1152.
 58. Savva G. M., Pachnio A., Kaul B. et al. Cytomegalovirus infection is associated with increased mortality in the older population. *Aging Cell* 2013;12 (3):381–387.

59. Timóteo A., Ferreira J., Paixão P. et al. Serologic markers for cytomegalovirus in acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol* 2003;22 (5):619–31.
60. Ridker P.M., Hennekens C.H., Stampfer M.J. et al. Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke. *Circulation* 1999;98 (25):2796–2799.
61. Adler S.P., Hur J.K., Wang J.B. et al. Prior infection with cytomegalovirus is not a major risk factor for angiographically demonstrated coronary artery atherosclerosis. *J Infect Dis* 1998;177 (1):209–12.
62. Prince H.E., Lapé-Nixon M. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. *Clin Vaccine Immunol* 2014;21 (10):1377–84.
63. Gerna G., Percivalle E., Baldanti F. et al. Human cytomegalovirus replicates abortively in polymorphonuclear leukocytes after transfer from infected endothelial cells via transient microfusion events. *J Virol* 2000;74 (12):5629–38.
64. Gimeno C., Solano C., Latorre J.C. et al. Quantification of DNA in plasma by an automated real-time PCR assay (cytomegalovirus PCR kit) for surveillance of active cytomegalovirus infection and guidance of preemptive therapy for allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2008;46 (10):3311–3318.
65. Tanabe K., Tokumoto T., Ishikawa N. et al. Comparative study of cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay, polymerase chain reaction, serology, and shell vial assay in the early diagnosis and monitoring of CMV infection after renal transplantation. *Transplantation* 1997;64 (12):1721–1725.
66. Slot M.C., Kroon A.A., Damoiseaux J.G. M.C. et al. CD4+CD28null T Cells are related to previous cytomegalovirus infection but not to accelerated atherosclerosis in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol Int* 2017;37 (5):791–798.
67. Terrazzini N., Bajwa M., Vita S. et al. A Novel Cytomegalovirus-Induced Regulatory-Type T-Cell Subset Increases in Size During Older Life and Links Virus-Specific Immunity to Vascular Pathology. *J Infect Dis* 2014;209 (9):1382–1392.
68. Nikitskaya E.A., Grivel J.C., Maryukhnich E. V et al. Cytomegalovirus in Plasma of Acute Coronary Syndrome Patients. *Acta Naturae* 2016;8 (2):102–7.
69. Cannon M.J., Schmid D.S., Hyde T.B. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol* 2010;20 (4):202–213.
70. Firth C., Harrison R., Ritchie S. et al. Cytomegalovirus infection is associated with an increase in systolic blood pressure in older individuals. *QJM* 2016;109 (9):595–600.
71. Li S., Zhu J., Zhang W. et al. Signature microRNA Expression Profile of Essential Hypertension and Its Novel Link to Human Cytomegalovirus Infection. *Circulation* 2011;124 (2):175–184.
72. Zhang M., Yang Y., Yang X. et al. Human cytomegalovirus infection is a novel etiology for essential hypertension. *Med Hypotheses* 2011;76 (5):682–684.
73. Cheng J., Ke Q., Jin Z. et al. Cytomegalovirus Infection Causes an Increase of Arterial Blood Pressure. *PLoS Pathog* 2009;5 (5):e1000427.
74. Wang J., Tuo H., Wang R. et al. The expression of human brain vascular smooth muscle cell AT receptor after the UL83 gene of HCMV inhibition by small interfering RNAs. *Neurol Res* 2008;30 (9):903–909.
75. Ji Y.-N., An L., Zhan P. et al. Cytomegalovirus infection and coronary heart disease risk: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012;39 (6):6537–6546.
76. Urasovskaya I.L. Endothelial dysfunction in patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Creative Cardiology* 2010;2:5–24. Russian (Уразовская И.Л. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Креативная кардиология* 2010;2:5–24).
77. Kandhai-Ragunath J.J., de Wagenaar B., Doelman C. et al. Endothelial function after ST-elevation myocardial infarction in patients with high levels of high-sensitivity CRP and Lp-PLA 2: A substudy of the RESPONSE randomized trial. *Cardiovasc Revascularization Med* 2017;18 (3):202–206.
78. Halcox J.P.J., Schenke W.H., Zalos G. et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;106 (6):653–8.
79. Huang P.-H., Chen J.-W., Lu T.-M. et al. Combined use of endothelial function assessed by brachial ultrasound and high-sensitive C-reactive protein in predicting cardiovascular events. *Clin Cardiol* 2007;30 (3):135–40.
80. Yeboah J., Folsom A.R., Burke G.L. et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2009;120 (6):502–9.
81. Masoura C., Pitsavos C., Aznaouridis K. et al. Arterial endothelial function and wall thickness in familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia and the effect of statins. A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011;214 (1):129–38.
82. Bhargava K., Hansa G., Bansal M. et al. Endothelium-dependent brachial artery flow mediated vasodilatation in patients with diabetes mellitus with and without coronary artery disease. *J Assoc Physicians India* 2003;51:355–8.
83. Alfawaz A. Cytomegalovirus-related corneal endotheliitis: A review article. *Saudi J Ophthalmol Off J Saudi Ophthalmol Soc* 2013;27 (1):47–9.
84. Haarala A., Kähönen M., Lehtimäki T. et al. Relation of high cytomegalovirus antibody titres to blood pressure and brachial artery flow-mediated dilation in young men: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Clin Exp Immunol* 2012;167 (2):309–16.
85. Petrakopoulou P., Kübrich M., Pehlivanli S. et al. Cytomegalovirus Infection in Heart Transplant Recipients Is Associated With Impaired Endothelial Function. *Circulation* 2004;110 (11_suppl_1):II-207-II-212.
86. Weis M., Kledal T.N., Lin K.Y. et al. Cytomegalovirus Infection Impairs the Nitric Oxide Synthase Pathway: Role of Asymmetric Dimethylarginine in Transplant Arteriosclerosis. *Circulation* 2004;109 (4):500–505.
87. Shen Y., Zhang L., Utama B. et al. Human cytomegalovirus inhibits Akt-mediated eNOS activation through upregulating PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10). *Cardiovasc Res* 2006;69 (2):502–511.

Поступила 12.01.18 (Received 12.01.18)