



Maximum Wellness

**Этиология, патогенез и возможные терапевтические подходы
в лечении некоторых сердечно-сосудистых заболеваний**

Кен Алибек, MD, Ph.D, Sc.D.
Max-Well Biocorporation

Эпидемиологический переход: основные причины смерти в США В 1900 и 2004 г.

	1900		2004	
	Основные причины смерти	% от всех смертей	Основные причины смерти	% от всех смертей
1.	Грипп и пневмония	11,7	Болезни сердца	27,2
2.	Туберкулез	11,3	Злокачественные новообразования, в т. ч. крови и лимфатической системы	23,1
3.	Диаррея, желудочные заболевания	8,3	Цереброваскулярные заболевания	9,1
4.	Болезни сердца	7,9	Хронические обструктивные заболевания легких	5,1
5.	Цереброваскулярные заболевания	6,2	Несчастные случаи	4,7
6.	Заболевания почек (нефриты, нефрозы, нефротический синдром)	5,6	Сахарный диабет	3,1
7.	Несчастные случаи	4,2	Грипп и пневмония	2,5
8.	Злокачественные новообразования	3,7	Заболевания почек (нефриты, нефрозы, нефротический синдром)	1,8
9.	Старческая дряхлость	2,9	Сепсис	1,4
10.	Дифтерия	2,3		

Основные причины смерти в 2001 г.

#	Развивающиеся страны	#	Развитые страны
1	Болезни сердца	1	Болезни сердца
2	Инсульт	2	Инсульт
3	Респираторные инфекции	3	Рак легких
4	ВИЧ/СПИД	4	Респираторные инфекции
5	Младенческая смертность	5	Хронические обструктивные заболевания легких
6	Хронические обструктивные заболевания легких	6	Рак прямой кишки
7	Диаррея	7	Болезнь Альцгеймера и другие деменции
8	Туберкулез	8	Сахарный диабет 2-го типа
9	Малярия	9	Рак груди
10	Автомобильные аварии	10	Рак желудка

Lopez, A. The Lancet, May 27, 2006; vol 367: pp 1747-1757

Нарастающая проблема хронических дегенеративных заболеваний

Всемирная организация здравоохранения (www.who.int), 2008 г:

STOP THE GLOBAL EPIDEMIC OF CHRONIC DISEASE

Основные сердечно-сосудистые патологии

- Врожденные пороки сердца
- Приобретенные воспалительные заболевания сердца (миокардиты, эндокардиты, перикардиты, ревматические поражения сердца и др.);
- Заболевания сердечных клапанов (митральный стеноз, аортальный стеноз и др.)
- Дегенеративные сердечно-сосудистые заболевания (гипертензия, заболевания коронарных сосудов, инфаркт миокарда, СН, кардиомиопатии)
- Сердечно-сосудистые осложнения различных некардиологических заболеваний (гиповолемический шок, кардиогенный шок, тампонада сердца, сердечные аритмии, аневризма аорты, тромбофлебит, заболевания периферических артерий и др.)

Основные причины ССЗ

- Генетическая предрасположенность
- Факторы внешней среды (экологические)
- Образ жизни (диета, физ. нагрузки, курение и др.)
- **Инфекции**

Микроорганизмы, роль которых в этиологии ССЗ доказана или предполагается

Вирусы

- Энтеровирусы (в основном Coxsackie B)
- Аденовирус
- Цитомегаловирус
- Вирус Эпштейна-Барр
- Вирус кори
- Парвовирус
- ВИЧ
- Вирус гепатита С
- Вирус гриппа А и Б
- Вирус эпидемического паротита
- Вирус Денге
- другие

Микроорганизмы, роль которых в этиологии ССЗ доказана или предполагается (продолжение)

Бактерии

- Mycoplasma pneumoniae
- Chlamydia pneumoniae
- Corinebacterium diphtheriae
- Tropheryma whippelii
- Leptospira spp.
- Treponema pallidum
- Borrelia burgdorferi
- Другие

Риккетсии

- C. burnetti
- R. rickettsii
- R. tsutsugamushi

Паразиты

- Trypanosoma cruzi
- Toxoplasma gondii
- Trichenells spiralis
- другие

Грибки

- Candida spp
- Aspergillosis
- Histoplasmosis
- Blastomycosis
- другие

Некоторые молекулярные механизмы патогенеза

- Прямое действие (лизис клеток, разрушение тканей)
- Хроническое воспаление (low-grade inflammation) и хронический оксидативный стресс
- Встраивание генетического материала (для вирусов)
- Аутоиммунные процессы, связанные с инфекцией (вследствие молекулярной мимикрии и др.)
- Патологическая кальцификация тканей

Механизм патогенеза ССЗ (атеросклероз)

Инфекции (*Chlamydia pneumoniae*, патогенные бактерии периодонта, ВПГ-1, ЦМВ, другие патогены)



Хроническое воспаление (повышение уровня маркеров воспалений: ЦРБ, ИЛ-6, ФНО-а, молекулы адгезии, фибриноген, сывороточный амилоид А и др.)



Повреждение сосудов



Образование атеромы



**Атеросклероз –
Основная причина сердечно-сосудистых заболеваний**

Сердечная недостаточность: один из механизмов патогенеза

Острый миокардит

Вирусная инфекция



Некроз миоцитов
Активация макрофагов



Экспрессия цитокинов

- IL-1
- IL -2
- TNF- α
- IFN- γ

Виремия

Подострый миокардит

Инфильтрация
мононуклеарных клеток

НК-клетки Цитотоксические
Перфорин Т-лимфоциты
NO В-лимфоциты



Нейтрализующие антитела

*Элиминация вируса или его
переход в персистентное
состояние*

Хронический миокардит

- Фиброз
- Дилатация сердца
- Сердечная недостаточность

*Отсутствие
вируса или вирус в
персистентной
форме*

Патологическая кальцификация тканей – роль нанобактерий

- Кальцифицирующий стеноз аортального клапана – наиболее часто встречающееся заболевание клапанов в развивающихся странах
- Лечение заключается в оперативной замене клапана, и стоимость такого лечения в США составляет около **1 млрд долларов в год**
- Несмотря на возрастающие масштабы заболевания и смертности от него, молекулярный **механизм патогенеза кальцификации остается неизвестным**
- Многие исследования, проводившиеся в разных странах, показывают присутствие **самореплицирующихся кальцифицирующих наночастиц** (self-replicating calcifying nanoparticles) , называемых также **нанобактериями**
- Нанобактерии были также обнаружены во всех очагах патологической кальцификации в организме (сосуды, камни в почках, желчном пузыре, и т.д.)

J Heart Valve Dis. **2007** Jan;16(1):101-5. **Nanobacteria-associated calcific aortic valve stenosis.**
[Jelic TM](#), [Chang HH](#), [Roque R](#), [Malas AM](#), [Warren SG](#), [Sommer AP](#).
Department of Pathology, Charleston Area Medical Center, **West Virginia University**, WV 25304, **USA**.

Стенозирующая кальцификация клапанов – роль нанобактерий (1)

Eur Heart J. **2008** Feb;29(3):371-6.

Association between self-replicating calcifying nanoparticles and aortic stenosis: a possible link to valve calcification.

Bratos-Pérez MA, Sánchez PL, García de Cruz S, Villacorta E, Palacios IF,
Fernández-Fernández JM, Di Stefano S, Orduña-Domingo A, Carrascal Y, Mota P,
Martín-Luengo C, Bermejo J, San Roman JA, Rodríguez-Torres A, Fernández-Avilés F

Servicio de Microbiología, Facultad de Medicina, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, **Spain.**

- Образцы аортального клапана взяты у 75 пациентов, +8 контрольных образцов
- Присутствие кальцифицирующих наночастиц было обнаружено культуральным методом в 48 из 75 образцов (64,0%) и ни в одном из 8 образцов (0%) контрольной группы

Стенозирующая кальцификация клапанов – роль нанобактерий (2)

Am J Physiol Heart Circ Physiol. **2004** Sep;287(3):H1115-24.

Evidence of nanobacterial-like structures in calcified human arteries and cardiac valves.

[Miller VM](#), [Rodgers G](#), [Charlesworth JA](#), [Kirkland B](#), [Severson SR](#), [Rasmussen TE](#), [Yagubyan M](#), [Rodgers JC](#), [Cockerill FR 3rd](#), [Folk RL](#), [Rzewuska-Lech E](#), [Kumar V](#), [Farell-Baril G](#), [Lieske JC](#).

Department of Surgery, **Mayo Clinic, Rochester, Minnesota 55905, USA.**

- Исследование образцов кальцифицированных клапанов и аневризм с пом. сканирующего электронного микроскопа выявило присутствие сферических частиц диаметром 30-100 нм, со спектральным паттерном кальция и фосфора
- Эти наночастицы были обнаружены только в кальцифицированных тканях
- После удаления солей кальция было обнаружено, что у частиц имеется клеточная стенка, т.е. они являются бактериями



Клинические испытания с применением антибиотиков

- С 1997 по 2005 годы в мире был проведен ряд клинических испытаний с использованием азитромицина (и других макролидов) в качестве одного из агентов в комплексном лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, ОИМ, нестабильной стенокардии)
- Из более 100 исследований, 11 были проспективными, рандомизированными, плацебо-контролируемыми испытаниями, в которых оценивалось влияние антибиотикотерапии на частоту возникновения острых синдромов (инфаркт миокарда и инсульт), их повторение и общую смертность в результате сердечно-сосудистых заболеваний
- **первые пилотные исследования дали обнадеживающие результаты**
- **ОДНАКО**
- **масштабные клинические испытания не показали какого-либо преимущества антибиотикотерапии в лечении ССЗ**

Инфекция как фактор риска развития атеросклероза: современные представления и перспективы лечения. К.Алибек, А.Пашкова «Лік. справа». - 2007 - № 3, стр. 3-13.

Отрицательные результаты КИ могут объясняться целым рядом иных причин*:

- **недостаточный масштаб (малое количество вовлеченных пациентов).**
Даже клинические испытания с несколькими тысячами пациентов, наблюдаемыми в течении 2-4 лет, могут быть недостаточными. Необходимы более масштабные и долгосрочные испытания, длительностью 10 и более лет, с привлечением пациентов с ранними стадиями атеросклероза, не имеющими клинических проявлений
- **неадекватная терапия (недостаточные дозы антибиотика, короткий курс, низкоэффективный антибиотик, резистентность патогена к действию антибиотика).**
Есть данные, свидетельствующие о том, что обычно используемые доза и продолжительность антибиотикотерапии могут быть недостаточными для эрадикации хронической инфекции *S.pneumoniae*
- **патоген находится в недоступном для антибиотика месте (под атеросклеротической бляшкой, под биопленкой, внутри моноцитов) или в форме, не подверженной его действию (персистентное состояние, отсутствие роста).**

* *Инфекция как фактор риска развития атеросклероза: современные представления и перспективы лечения. К.Алибек, А.Пашкова «Лік. справа». - 2007 - № 3, стр. 3-13.*

Возможные причины неэффективности антибиотикотерапии (продолжение)

- **Неверная направленность в отношении патогена** (иной микроорганизм или несколько микроорганизмов вовлечены в патологический процесс.
*Все проведенные на сегодняшний день испытания были направлены на эрадикацию хламидийной инфекции (*S. pneumoniae*), и не проводилось никаких испытаний с применением противовирусных препаратов.*
- **Неверная направленность по отношению к стадии болезни** (ранняя vs. поздняя, острая vs. хроническая).
*Было показано, что *S. pneumoniae* обладает атерогенными свойствами, даже если инфекция находится в латентном состоянии. Антибиотикотерапия эффективно устраняла острую инфекцию *S. pneumoniae*, но не влияла на атерогенные свойства хронической инфекции *S. pneumoniae*, за исключением тех случаев, когда введение антибиотика было предпринято на ранних стадиях острой инфекции.*
- **Неверная направленность по отношению к группе больных.**
В большинстве проводимых испытаний не проводился отбор пациентов в зависимости от результатов серологического или ПЦР-анализа и степени инфицирования.



Диагностика

- Необходимость изменения концепции диагностики
- Создание всеобъемлющей базы данных по известным и возможным патогенам
- Разработка и внедрение комплексной диагностической панели, позволяющей определять все возможные патогены
- Использовать как минимум 3 диагностических метода: ИФА, ПЦР, культуральный
- Панель иммунного статуса (про- и противовоспалительные медиаторы)

Возможные терапевтические подходы

- Классическая терапия – основа лечения
- Схема лечения должна быть составлена после диагностики на наличие инфекционного компонента
- Комплексное лечение должно включать иммуномодулирующие (про- или противовоспалительные) препараты и методы



Комплексное лечение

- Противовирусный препарат
- Антибактериальный препарат
- Иммуномодулятор



Комбинация интерферона-альфа и ацикловира для лечения ЦМВ инфекции: *синергизм действия показан > 25 лет назад*

1: [Smith CA, Wigdahl B, Rapp F.](#)

Synergistic antiviral activity of acyclovir and interferon on human cytomegalovirus. Antimicrob Agents Chemother. **1983** Sep;24(3):325-32

2: [Wade JC, McGuffin RW, Springmeyer SC, Newton B, Singer JW, Meyers JD.](#)

Treatment of cytomegaloviral pneumonia with high-dose acyclovir and human leukocyte interferon. J Infect Dis. **1983** Sep;148(3):557-62

3: [Rose RM, Crumpacker C, Waner JL, Brain JD.](#)

Treatment of murine cytomegalovirus pneumonia with acyclovir and interferon. Am Rev Respir Dis. **1983** Feb;127(2):198-203

4: [Temicheva EV, Malinovskaia VV, Manakhova LS, Mironova LL, Galegov GA.](#)

[Combined action of nucleosides and alpha-interferon in inhibiting the reproduction of the herpes simplex type-II virus] Biull Eksp Biol Med. **1987** Oct;104(10):490-2

и т. д.

Промышленный рекомбинантный интерферон – после 1985 г. ...

Новая стратегия: положительные результаты (1)

С.Д. Перемот, М.В. Смелянская, Я.А. Перемот, *ин-т микробиологии и иммунологии им. Мечникова, г. Харьков.*

Опыт применения лаферона и ацикловира в комплексной терапии больных хронической ИБС, протекающей на фоне латентной цитомегаловирусной инфекции
Експериментальна і клінічна медицина, 2004, №4, 47-50

- Контрольная группа (15 чел.): традиционная терапия (блокаторы, аспирин, статины, ингибиторы АПФ)
- Исследуемая группа (12 чел.): традиционная терапия + лаферон (3 млн МЕ в/м 2 р/нед в течении 1 месяца) + ацикловир 800-1200 мг/сут перорально в течении 6-8 недель
- В исследуемой группе клиническое течение стабильной стенокардии было более благоприятным, не отмечалось ИМ и не было смертельных исходов
- Использование дополнительной противовирусной терапии у инфицированных больных требует проведения широкомасштабных рандомизированных исследований

Новая стратегия: положительные результаты (2)

М.С.Бекбосынова, Н.В.Лоладзе, А.В.Пичугин, Е.Ш.Кожемякина, С.А.Габрусенко, Д.М.Атауллаханова, С.П.Голицын, Р.И.Атауллаханов

Противовирусная иммунотерапия у больных с нарушениями ритма сердца и иммунологическими признаками хронической вирусной инфекции

Иммунология, 2008, том 29, №3, 147-161

- **У 80-100% больных с нарушениями ритма сердца установлена прямая корреляционная зависимость между патологическими изменениями в миокарде и интенсивностью реакции иммунной системы на инфекцию**
- Исследуемая группа: 46 больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца длительностью от 3х мес до 10 лет
- Протоколы противовирусной иммуномодулирующей терапии (ПВИТ):
 1. Протокол ГПВ – комбинированная терапия гепоном, полиоксидонием и вифероном (последовательно, каждый препарат по 10 дней);
 2. Протокол ЗИВ – комбинированная терапия зовираксом, иммуномаксом и вифероном (параллельно);
 3. Протокол ЗПВ – комбинированная терапия зовираксом, полиоксидонием и вифероном (последовательно, каждый препарат по 10 дней)
- **С помощью ПВИТ удалось добиться положительного эффекта в лечении у значительной части больных**



Новая стратегия: клинические испытания в Украине

- Max-Well Biocorporation инициирует создание ассоциации исследовательских центров США и институтов АМН Украины кардиологического и инфекционного профиля, а также институтов, работающих в смежных областях (эндокринология, иммунология, педиатрия), с целью досконального изучения роли вирусных и бактериальных инфекций в развитии ССЗ, а также разработки и предложения новых схем лечения