

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МАНИФЕСТАЦИИ ИБС ПРИ ГРИППЕ И ОРИ. РОЛЬ МОЛЕКУЛ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

БОБРОВА Е.Е., ЩУПАКОВА А.Н., СЕМЕНОВ В.М.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

---

### Резюме.

Основным фактором в развитии ИБС и ее осложнений является атеросклеротическое поражение коронарных сосудов. В основе патогенеза атеросклероза лежит первичное повреждение эндотелия сосудов, которое приводит к воспалительной реакции в сосудистой стенке. Последняя протекает с выбросом цитокинов ФНО- $\alpha$ , Ил-1, повышающих продукцию и активирующих молекулы клеточной адгезии, среди которых наибольшее значение имеет VCAM-1. Молекула способствует миграции Т-лимфоцитов и моноцитов в субэндотелиальное пространство. Мигрировавшие лейкоциты продуцируют провоспалительные цитокины, в частности индукторы ФНО- $\alpha$ , что стимулирует экспрессию молекул адгезии и способствует дальнейшей инфильтрации сосудистой стенки воспалительными клетками, усиливая процессы локального воспаления, вызывая прогрессирование атеросклероза.

Роль хронической инфекции в процессах развития и прогрессирования атеросклероза в настоящее время очевидна. В качестве этиологического фактора рассматривается вирус гриппа и ОРИ, способные долгое время персистировать в атеросклеротических бляшках и вызывать их дестабилизацию как непосредственно, так и путем запуска аутоиммунных механизмов. Вирусы снижают противовоспалительные свойства ЛПВП, стимулируют выброс катехоламинов, вызывают тахикардию, обезвоживание, ведущее к гипотонии и гемоконцентрации, изменяют реологические свойства крови, снижают синтез NO. Последний, наряду с сосудорасширяющим действием, способен снижать экспрессию молекул адгезии VCAM-1. Ряд биохимических показателей крови (фибриноген, общий холестерин, С-реактивный белок, триглицериды, молекулы адгезии к эндотелию) имеют сезонные колебания, подъем которых синхронизирован с заболеваемостью гриппом и ОРИ.

*Ключевые слова: ИБС, грипп, прогрессирование атеросклероза, VCAM-1.*

### Abstract.

The main factor in the development of IHD and its complications is the atherosclerotic lesion of coronary vessels. The primary lesion of the vascular endothelium resulting in an inflammatory reaction in the vessel wall is the basis of atherosclerosis pathogenesis. The inflammatory reaction occurs with the ejection of cytokines, increasing the production and activating cellular adhesion molecules, VCAM-1 being the most important among them. This molecule contributes to the migration of T-lymphocytes and monocytes to the subendothelial space. Having migrated leukocytes produce pro-inflammatory cytokines, this stimulating the expression of adhesion molecules and contributing to further infiltration of the vessel wall by inflammatory cells amplifying local inflammatory processes, causing the progression of atherosclerosis. The role of chronic infection in the processes of atherosclerosis development and progression is evident. Influenza and ARI virus is regarded as an etiological factor, it is able to persist for a long time in atherosclerotic plaques and to cause their destabilization both directly and through the autoimmune mechanisms triggering. Viruses change heological blood properties, decrease anti-inflammatory properties of HDL, stimulate the ejection of catecholamines, cause tachycardia, dehydration, leading to hypotension and hemoconcentration, decrease NO synthesis. A number of biochemical blood indices (fibrinogen, total cholesterol and C-reactive protein, triglycerides, molecules of adhesion to the endothelium) have seasonal fluctuations, the rise of which is synchronized with the incidence of influenza and ARI.

*Key words: IHD, influenza, atherosclerosis progression, VCAM-1.*

Сердечно-сосудистые заболевания во всем мире по-прежнему являются основной причиной смерти: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ. В 2011 году от сердечно-сосудистых заболеваний умерли почти 17 миллионов человек, что составило 11,8%, из них 7 миллионов человек умерли от ишемической болезни сердца и 6,2 миллиона людей от инсульта [1].

Если рассматривать сердечно-сосудистую патологию в структуре заболеваемости, то данные заболевания занимают второе место, составляя до 20% случаев. Среди преобладающих нозологических форм выделяют артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца (ИБС). Таким образом, ИБС занимает первое место в структуре смертности и второе в структуре заболеваемости, что оправдывает повышенный интерес к данной патологии уже многие годы.

Вопросы атеросклероза до сих пор дискуссионны: нет единой концепции развития этого заболевания. Однако общепризнано, что атеросклероз обусловлен не только нарушением метаболизма липидов.

В настоящее время большинство исследователей считают, что основой патогенеза атеросклероза является первичное повреждение эндотелия сосудов, которое запускает каскад реакций, приводящих к морфологическим изменениям стенки сосуда, сужению ее просвета, снижению эластичности, нарушению прессорно-депрессорных механизмов.

Повреждение в свою очередь приводит к воспалительной реакции в стенке сосудов. Последняя протекает с выбросом цитокинов ФНО- $\alpha$ , Ил-1, которые повышают продукцию и активируют молекулы клеточной адгезии: сосудистые молекулы клеточной адгезии-1 (VCAM-1), молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и тромбоцитарные эндотелиальные молекулы клеточной адгезии-1 (PECAM-1) [2].

Подтверждение патогенной роли VCAM-1 в развитии атеросклероза пришло из исследования *in vivo*, согласно которому были сформированы две группы мышей с атерогенной диетой. В первой группе были угнетены лиганды связывания VCAM-1, во второй лиганды были активны. В результате развитие атеросклероза замедлялось в первой группе [3-6].

Следует заметить, что молекула VCAM-1 имеет решающее значение среди других мо-

лекул адгезии в развитии атеросклероза. Так, в результате экспериментов был удален сайт связывания VCAM-1 в результате D4D мутации, что достаточно снизило экспрессию VCAM-1, тормозя развитие атеросклероза. В то же время было установлено, что мутация ICAM-1 не имеет никакого влияния на повреждение эндотелия [7].

VCAM-1 относится к суперсемейству иммуноглобулинов, которые могут участвовать в атерогенезе, способствуя проникновению лейкоцитов в интиму артерий через взаимодействие с лейкоцитарным антигеном - 4 (VLA-4), расположенном на моноцитах и Т-лимфоцитах. Эндотелиальные молекулы адгезии специфически и прочно связываются с моноцитами и лимфоцитами, приводит к последующей миграции этих клеток в субэндотелиальное пространство сосудов [8].

Коронарные артерии способны компенсировать уменьшенный кровоток в связи с атеросклеротическими бляшками, сохраняя таким образом приток крови к миокарду. Декомпенсация наступает при стенозе > 40% просвета артерий [9].

Намного опаснее для жизни и здоровья пациента с атеросклерозом является разрыв атеросклеротической бляшки, приводящий к тромбозу коронарных сосудов с последующей коронарной катастрофой [10].

К разрыву бляшки приводит ее дестабилизация. Ей подвергаются атеросклеротические бляшки, содержащие мягкое богатое липидами ядро, покрытое тонкой капсулой [11]. К истончению капсулы приводит воспаление, которое снижает целостность интерстициального коллагена в матрице двумя способами: 1) блокируя создание новых коллагеновых волокон и 2) разрушая существующий коллаген. Истончение и разволокнение фиброзной капсулы приводят к тому, что она становится нестабильной, предрасположенной к разрыву. Разрыв атеросклеротической бляшки ведет к тромбозу [12].

В этом процессе дестабилизации большое значение придается цитокинам. Мигрировавшие в атеросклеротическую бляшку лейкоциты начинают продуцировать провоспалительные цитокины. Так, Т-лимфоциты участвуют в воспалительных процессах, которые способствуют дальнейшему разрушению бляшек, а также усиливают протромбогенную и вазоконстрикторную активность эндотелия

[13, 14]. Моноциты, ставшие тучными клетками в бляшке, могут освобождать индукторы ФНО- $\alpha$ , что стимулирует экспрессию молекул адгезии для лейкоцитов и способствует дальнейшей инфильтрации сосудистой стенки воспалительными клетками [15].

Однако остается нерешенным вопрос, какие факторы способствуют дестабилизации атеросклеротической бляшки, разрыв которой в свою очередь способен спровоцировать острый коронарный синдром (ОКС) и привести к ИМ.

Одной из наиболее обсуждаемых теорий стала теория хронической инфекции, приводящей к хроническому воспалению артериальной стенки. За время проведения многочисленных исследований в качестве связующего звена между воспалением и процессами атерогенеза предлагались различные возбудители инфекции. Среди них присутствовали как бактериальные (стрептококки, микоплазмы, хламидии), так и вирусные (вирус Коксаки В, аденовирус, вирус герпеса) [16-22]. Наибольшее число доказательств причинной связи с атеросклерозом имеется для *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Herpes simplex virus* [23-27]. Но нельзя однозначно исключить влияние других микроорганизмов на развитие и дестабилизацию атеросклеротической бляшки.

Сельвин Коллинз в 1922 году был одним из первых исследователей, кто заявил, что за каждой эпидемией гриппа следует пик смертей от органической сердечной патологии.

Рядом исследований было доказано, что уровни фибриногена, холестерина, артериального давления имеют сезонные колебания [28-32]. При исследовании влияния гриппа А и В на функцию эндотелия у здоровых людей было выявлено повышение уровня С-реактивного белка, общего холестерина и триглицеридов и молекул адгезии к эндотелию [33].

Вирусемия вызывает иммунный ответ за счет выработки интерлейкинов: ИЛ-1, ИЛ-6 ИЛ-8, фактора некроза опухоли, иммуноглобулинов [34, 35].

Таким образом происходит опосредованное повреждение эндотелия путем активации молекул адгезии (VCAM-1) и запуском воспалительного процесса на организменном уровне (повышение в крови показателей С – реактивного белка, фибриногена). Белки

вируса гриппа способны непосредственно повреждать эндотелиальные клетки, о чем свидетельствует повышение уровня тканевого активатора плазминогена: при воздействии белков РВ1-Ф2 в 2,5 раза, НА – в 3, НА – почти в 7 раз [36].

Доказаны сведения о том, что РНК и НА и NP-белков вирусов гриппа (H1N1 и H3N3) обнаруживаются в атеросклеротических бляшках [37]. Данные свидетельствуют в пользу того, вирусы гриппа способны долгое время сохраняться в атеросклеротических бляшках, вызывая персистирующую инфекцию, с одной стороны, и способствуя прогрессированию атеросклероза путем активации аутоиммунных механизмов, с другой [38, 39].

Вирус гриппа снижает противовоспалительные свойства ЛПВП, выброс катехоламинов, вызывает тахикардию, обезвоживание, ведущей к гипотонии и гемоконцентрации.

При гриппе и ОРИ отмечается изменение реологические свойства крови: повышается внутрисосудистая агрегация эритроцитов и тромбоцитов, снижаются дезагрегационные свойства крови, увеличивается уровень фибриногена; повышается сосудистая проницаемость, снижается тонус микрососудов [12]. Прокоагулянтными свойствами обладают инфицированные вирусом гриппа моноциты [35].

Изменения реологии крови при гриппе и ОРИ возникают как у здоровых лиц, так и у пациентов с ИБС. Доказано, что у последних они более выражены [40, 41].

Дисфункция эндотелия у пациентов, перенесших ОРИ, проявляется в ухудшении вазорегулирующей функции эндотелия, а также в снижении синтеза NO [42]. NO обладает не только сосудорасширяющим действием, но может снижать экспрессию молекулы адгезии VCAM-1 [43]. Соответственно снижение уровня NO приведет к увеличению активности VCAM-1.

В периоде реконвалесценции по гриппу и ОРИ у пациентов с ИБС гиперкоагуляция и вязкость крови нарастают, обостряя течение ИБС, способствуют развитию повторного инфаркта [40, 41].

Установлено, что учащение ИМ и пик заболеваемости гриппом и ОРИ приходится на зимние месяцы [44].

В 2003 г. опубликована работа, где ретроспективный анализ историй болезни 541

пациента с ИБС и ОРИ выявил, что в группе больных с постинфарктным кардиосклерозом обострение ИБС диагностировалось в 2 раза чаще, а острый инфаркт миокарда возникал более чем в 3 раза чаще по сравнению с контрольной [45].

В 2006 г. был проведен ретроспективный анализ летальности [46]. Выявлено, что смертность от ИБС растет в неблагоприятные по острым респираторным заболеваниям периоды года, формируя структуру «дополнительной» смертности. В периоды эпидемий гриппа ее еженедельный уровень возрастает на 18-20%, когда в периоды ОРИ «дополнительная» смертность составляет 10-12%. В период эпидемий гриппа относительный риск развития смертельного исхода ИБС увеличивается в 3,5-4 раза; в период, неблагоприятный по ОРИ не уточненной этиологии, он возрастает в 2 раза [46].

Согласно исследованию, проведенному в г. Витебске по выявлению взаимосвязи между гриппом и ОРИ и обострениями ССЗ, число впервые возникшей и обострений хронической сердечно-сосудистой патологии достоверно коррелирует с числом ОРИ и гриппа ( $r=0,73$ ;  $p<0,01$ ) [47].

Наличие острой респираторной вирусной инфекции осложняет течение ИБС в период госпитализации, что проявляется в увеличении количества приступов стенокардии [48].

Доказана эффективность вакцинации против гриппа и частотой осложнений ИБС: частота сердечно-сосудистых осложнений снижается на 20-70% [49-51].

Имеющиеся данные в настоящее время позволяют отметить:

Вирус гриппа может инициировать воспалительный процесс, а также поддерживать его, персистируя в атеросклеротических бляшках.

При гриппе возникают гемоконцентрация, снижаются дезагрегационные свойства крови, увеличиваются уровни фибриногена, С-реактивного белка, общего холестерина и триглицеридов и молекул адгезии к эндотелию, что может способствовать обострениям ИБС.

С целью снижения частоты обострений ИБС рационально проводить вакцинацию против гриппа ежегодно у пациентов, страдающих ИБС, уделяя особое внимание пациентам, перенесшим инфаркт миокарда в анамнезе.

## Литература

- 10 ведущих причин смерти в мире : информационный бюллетень ВОЗ № 310, июль 2013 г. [Электронный ресурс] // Око планеты: новости, аналитика, информация : [сайт]. – Режим доступа: <http://oko-planet.su/politik/newsday/207201-10-veduschih-prichin-smerti-v-mire-informacionnyy-byulleten-voz-n310.html>
2. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse / Y. Nakashima [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 1998 May. – Vol. 18, N 5. – P. 842-851.
3. Blocking very late antigen-4 integrin decreases leukocyte entry and fatty streak formation in mice fed an atherogenic diet / P. T. Shih [et al.] // *Circ. Res.* – 1999 Feb. – Vol. 84, N 3. – P. 345-351.
4. Direct demonstration of P-selectin- and VCAM-1-dependent mononuclear cell rolling in early atherosclerotic lesions of apolipoprotein E-deficient mice / C. L. Ramos [et al.] // *Circ Res.* – 1999 Jun. – Vol. 84, N 11. – P. 1237-1244.
5. Huo, Y. Role of vascular cell adhesion molecule-1 and fibronectin connecting segment-1 in monocyte rolling and adhesion on early atherosclerotic lesions / Y. Huo, A. Hafezi-Moghadam, K. Ley // *Circ. Res.* – 2000 Jul. – Vol. 87, N 2. – P. 153-159.
6. Minimally modified low-density lipoprotein induces monocyte adhesion to endothelial connecting segment-1 by activating beta 1 integrin / P. T. Shih [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1999 Mar. – Vol. 103, N 5. – P. 613-625.
7. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis / M. I. Cybulsky [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2000 May. – Vol. 107, N 10. – P. 1255-1262.
8. Shahar, S. R. The adhesion cascade and anti-adhesion therapy: an overview / S. R. Shahar, R. K. Winn, J. M. Harlan // *Springer Semin Immunopathol.* – 1995. – Vol. 16, N 4. – P. 359-378.
9. Compensatory enlargement to human atherosclerotic coronary arteries / S. Glagov [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1987 May. – Vol. 316, N 22. – P. 1371-1375.
10. Жукова, Ю. В. Современные представления об остром коронарном синдроме / Ю. В. Жукова, Ю. П. Никитин, В. И. Масычева // *Бюллетень Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук.* – 2008. – № 1. – С. 87-91.
11. Карпов, Р. С. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / Р. С. Карпов, В. А. Дудко. – Томск : СГТУ, 1998. – 572 с.
12. Девяткин, А. В. Реологические нарушения при

- респираторных вирусных инфекциях у больных с постинфарктным кардиосклерозом / А. В. Девяткин, Б. П. Богомолов, Т. Н. Молькова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – № 2. – С. 33-35.
13. Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40: induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor / F. Mach [et al.] // *Circulation*. – 1997 Jul. – Vol. 96, N 2. – P. 396-399.
  14. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques / G. K. Sukhova [et al.] // *Circulation*. – 1999 May. – Vol. 99, N 19. – P. 2503-2509.
  15. Kovanen, P. T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction / P. T. Kovanen, M. Kaartinen, T. Raavonen // *Circulation*. – 1995 Sep. – Vol. 92, N 5. – P. 1084-1088.
  16. Зайцева, О. В. Хламидийная инфекция: новый взгляд на проблему / О. В. Зайцева, М. Ю. Щербакова, Г. А. Самсыгина // *Терапевтический архив*. – 2001. – Т. 73, № 11. – С. 35-39.
  17. Ишемическая болезнь сердца, хламидийная и хеликобактерная инфекции (популяционное исследование) / Ю. П. Никитин [и др.] // *Кардиология*. – 2000. – Т. 40, № 8. – С. 4-7.
  18. Персистирующая микоплазменная инфекция как фактор риска развития острого инфаркта миокарда / И. П. Арлеевский [и др.] // *Кардиология*. – 2001. – Т. 41, № 3. – С. 45-46.
  19. Ребров, А. П. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза / А. П. Ребров // *Терапевтический архив*. – 2004. – Т. 76, № 1. – С. 78-82.
  20. Association of circulation Chlamydia pneumoniae DNA with cardiovascular disease: a systematic review / M. Smieja [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2002 Dec. – Vol. 2, N 1. – P. 21.
  21. Atheroarteriosclerosis induced by infection with a herpesvirus / C. R. Minick [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 1979 Sep. – Vol. 96, N 3. – P. 673-706.
  22. Impact of viral and bacterial infectious burden on long-term prognosis in patients with coronary artery disease / H. J. Rupprecht [et al.] // *Circulation*. – 2001 Jul. – Vol. 104, N 1. – P. 25-31.
  23. Ардаматский, Н. А. Показатели инфекционного процесса при атеросклерозе и других заболеваниях / Н. А. Ардаматский, Ю. В. Абакумова, Е. Н. Корсунова // *Международный медицинский журнал*. – 2000. – № 2. – С. 105-112.
  24. Chlamydia pneumoniae and vascular disease: an update / F. F. Mussa [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2006 Jun. – Vol. 43, N 6. – P. 1301-1307.
  25. Enhanced progression of early carotid atherosclerosis is related to Chlamydia pneumoniae (Taiwan acute respiratory) seropositivity / D. Sander [et al.] // *Circulation*. – 2001 Mar. – Vol. 103, N 10. – P. 1390-1395.
  26. Ischemic cardiovascular disease and Helicobacter pylori. Where is the link? / R. Pellicano [et al.] // *J. Card. Surg.* – 2000 Dec. – Vol. 41, N 6. – P. 829-833.
  27. Limited association of Chlamydia pneumoniae detection with coronary atherosclerosis / L. Zhang [et al.] // *Ather.* – 2003 Mar. – Vol. 167, N 1. – P. 81-88.
  28. О сезонности рецидивов атеросклероза и его профилактике / Н. А. Ардаматский [и др.] // *Гармония и здоровье*. – 1998. – № 1. – С. 14-21.
  29. Суплотов, С. Н. Суточные и сезонные ритмы перекисей липидов и активности супероксид-дисмутазы у жителей средних широт и Крайнего Севера / С. Н. Суплотов, Э. Н. Баркова // *Лабораторное дело*. – 1986. – № 8. – С. 459-463.
  30. Exercise blood pressure changes between seasons / E. Kristal-Boneh [et al.] // *Blood Press. Monit.* – 1997 Oct. – Vol. 2, N 5. – P. 223-227.
  31. Murciano, R. J. The seasonal variation in the plasma fibrinogen concentrations in patients with essential arterial hypertension / R. J. Murciano, J. J. Martinez-Lahuerta, L. A. Porcar // *Aten. Primaria*. – 1998 Sep. – Vol. 22, N 5. – P. 298-301.
  32. Sposito, M. Seasonal variations of blood pressure and overhydration in patients on chronic hemodialysis / M. Sposito, F. J. Nieto, J. E. Ventura // *Am. J. Kidney Dis.* – 2000 May. – Vol. 35, N 5. – P. 812-818.
  33. Seasonal variation in chronic heart failure hospitalizations and mortality in France / F. Boulay [et al.] // *Circulation*. – 1999 Jul. – Vol. 100, N 3. – P. 280-286.
  34. Руководство по инфекционным болезням / под ред. В. М. Семенова. – М.: МИА, 2008. – 744 с.
  35. Procoagulant and inflammatory response of virus-infected monocytes / J. J. Bouwman [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2002 Oct. – Vol. 32, N 10. – P. 759-766.
  36. Репродукция вируса гриппа в клетках эндотелия кровеносных сосудов человека / И. Н. Жилинская [и др.] // *Вопросы вирусологии*. – 2012. – № 2. – С. 20-23.
  37. Gurfinkel, E. P. Two-Year Follow-Up of the FLU. Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Registry / E. P. Gurfinkel, R. L. Fuente // *Tex. Heart. Inst. J.* – 2004. – Vol. 31, N 1. – P. 28-32.
  38. Вирусы гриппа и атеросклероз: роль атеросклеротических бляшек в поддержании персистентной формы гриппозной инфекции / В. М. Плесков [и др.] // *Вестник РАМН*. – 2003.

- № 4. – С. 10-13.
39. Gurevich, V. S. Autoimmune nature of influenza atherogenicity / V. S. Gurevich, V. M. Pleskov, M. V. Levaya // Ann. NY Acad. Sci. – 2005 Jun. – Vol. 1050. – P. 410-416.
  40. Девяткин, А. В. Клиническое значение нарушений микроциркуляции и гемореологии при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях у больных с осложнениями и сопутствующими заболеваниями : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.10 ; 14.00.46 / А. В. Девяткин ; Центр. клинич. больница Мед. центра упр. делами Президента РФ. – М., 2003. – 42 с.
  41. Нарушения микроциркуляции и гемореологии при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях у больных ишемической болезнью сердца / Б. П. Богомолов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 2. – С. 53-59.
  42. Бабенкова, Л. В. Состояние сосудистого эндотелия у больных артериальной гипертензией, перенесших острую респираторную вирусную инфекцию / Л. В. Бабенкова, Г. И. Юпатов // Здоровоохранение. – 2009. – № 1. – С. 77-79.
  43. Libby, P. The Vascular Biology of Atherosclerosis / Peter Libby // Braunwald's Heart Disease : a textbook of cardiovascular medicine. – 9th edition. – Saunders, 2012. – P. 995-1009.
  44. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease / P. R. Woodhouse [et al.] // Lancet. – 1994 Feb. – Vol. 343, N 8895. – P. 435-439.
  45. Девяткин, А. В. Состояние микроциркуляции и гемостаза при гриппе и острых респираторных вирусных инфекциях у больных, отягощенных ишемической болезнью сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / А. В. Девяткин ; Ин-т вирусологии им. Д. И. Ивановского. – М., 1990. – 23 с.
  46. Филиппов, А. Е. Смертность от ишемической болезни сердца и ее связь с заболеваемостью населения / А. Е. Филиппов // Материалы 1-го Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2006. – С. 18-19.
  47. Козловский, В. И. Сравнение частоты некоторых инфекционных респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний в районе обслуживания поликлиники № 2 г. Витебска / В. И. Козловский, И. О. Дубас, А. В. Акуленок // Вестник ВГМУ. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 43-48.
  48. Жукова, Ю. В. Влияние острых респираторных вирусных инфекций на течение ишемической болезни сердца / Ю. В. Жукова, В. И. Масычева, Ю. П. Никитин // Бюллетень Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук. – 2008. – № 4. – С. 56-59.
  49. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? / M. Madjid [et al.] // Tex. Heart. Inst. J. – 2004. – Vol. 31, N 1. – P. 4-13.
  50. Meyers, D. G. Myocardial infarction, stroke, and sudden cardiac death may be prevented by influenza vaccination / D. G. Meyers // Curr. Atheroscler. Rep. – 2003 Mar. – Vol. 5, N 2. – P. 146-149.
  51. Vaccination for atherosclerosis: a novel therapeutic paradigm / P. K. Shah [et al.] // Expert. Rev. Vaccines. – 2004 Dec. – Vol. 3, N 6. – P. 711-716.

Поступила 11.03.2014 г.

Принята в печать 06.02.2015 г.

#### Сведения об авторах:

Боброва Е.Е. – студентка 6 курса лечебного факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Щупакова А.Н. – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Семенов В.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210029, г. Могилев, б-р Непокоренных, 61-52. E-mail: www.artiom\_bobrov@mail.ru – Боброва Екатерина Евгеньевна.