

Дисбиотические нарушения в микрофлоре коррелировали с нарушением в системе мукозального иммунитета, о чем свидетельствовали сниженные уровни sIgA и лизоцима, повышенные уровни IFN $\gamma$  (провоспалительного цитокина), отсутствие активной реакции со стороны иммунокомпетентных клеток, секретирующих противовоспалительный цитокин IL-10.

На основании вышеизложенного можно предположить, что на фоне иммунологической недостаточности мукозального иммунитета наблюдается контаминация и последующая колонизация слизистой носоглотки условно-патогенными, а в последующем и патогенными бактериями и вирусами.

Сформировавшиеся носители патогенов в условиях закрытого коллектива являются активными участниками формирования эпидемиологического неблагополучия. В этой ситуации необходимо проводить ряд профилактических мероприятий:

- своевременное выявление и санация хронических и острых воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей;
- организация медицинского наблюдения за лицами с хронической патологией рото- и носоглотки.
- формирование невосприимчивости (сезонной и круглогодичной) с использованием витаминов, адаптогенов, ИРС-19, вакцины ВП-4.

Указанные выше препараты обладают выраженными противовоспалительными, иммуностимулирующими, интерферогенными свойствами за счет вовлечения в иммунный ответ клеточных и гуморальных механизмов.

*Плоткин В.Я., Азанчевская С.В., Иващенко Т.Э., Костючек И.Н.,  
Мурина Е.А., Зарипова З.А., Гамзаева М.Е., Бобровская З.Д., Сергеева К.Л.*

### **ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ: РОЛЬ ЭНТЕРОВИРУСА, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ**

*Санкт-Петербургский государственный университет*

**Цель работы** — определить роль энтеровирусной инфекции (ЭВИ) и полиморфизма генов (TNFA, MMP1, MMP3, TP53, rs2824292) в развитии острого коронарного синдрома (ОКС) и его осложнений.

**Методы исследования.** Относительное количество антигенов энтеровирусов (ОКАЭВ) *Коксаки В1-В6, ЕСНО 1-32, Энтеро 68-71* определялось в крови с помощью модифицированной реакции связывания комплемента у 208 больных: 27 пациентов нестабильной стенокардией (НС), 48 пациентов неосложненным

инфарктом миокарда (ИМ), 133 пациентов ИМ, осложненным отеком легкого (25 чел.), кардиогенным шоком (КШ; 64 чел.), разрывом миокарда (РМ; 30 чел.), нарушениями ритма и проводимости (НР; 14 чел), в ткани миокарда (94 пациентов) и коронарных артерий (24 больных) ИМ, умерших от КШ и/или РМ. Наряду с этим в срезах ткани миокарда с наличием антигенов ЭВ (47 пациентов, умерших от КШ, и 13 пациентов, умерших от РМ) изучались иммуногистохимическим методом общий антиген капсида ЭВ-В VP1 и дистрофин. Методом ПЦР-ПДРФ анализа определялись частоты однонуклеотидных полиморфизмов -238G/A, -308G/A гена фактора некроза опухоли альфа (TNFA; 89 пациентов), 1G/2G гена матриксной протеиназы 1 (MMP1; 97 пациентов), 5G/6G гена MMP3 (152 пациента), *Arg72Pro* полиморфизма гена апоптоза TP53 (94 пациента) и G/A локуса rs2824292 (204 пациентов).

**Результаты.** При разделении пациентов ОКС в зависимости от относительного количества энтеровирусных антигенов (ОКЭВА) в крови на вирусоносителей (меньше 0,25 отн. ед.) и страдающих энтеровирусной инфекцией (больше 0,25 отн. ед.) оказалось, что среди больных нестабильной стенокардией наиболее часто встречались вирусоносители (37,0%) и реже пациенты с энтеровирусной инфекцией (14,8%) по сравнению с пациентами с неосложненным ИМ (8,3% и 33,3% соответственно;  $\chi^2=10,2$ ;  $p=0,006$ ), кардиогенным шоком (10,9% и 39,1% соответственно;  $\chi^2=10,4$ ;  $p=0,0054$ ) и разрывом миокарда (13,3% и 50,0% соответственно;  $\chi^2=8,4$ ;  $p=0,015$ ). Число вирусоносителей и пациентов, страдающих вирусной инфекцией у пациентов ИМ, осложненным отеком легкого и аритмиями, не различалось как между собой, так и с больными нестабильной стенокардией и пациентами ИМ, осложненным кардиогенным шоком и разрывом миокарда. ОКАЭВ в группе больных ИМ, осложненным КШ и РМ ( $0,42 \pm 0,04$  отн. ед) значимо превышало ОКАЭВ как пациентов НС ( $p<0,0001$ ), так и больных неосложненным ИМ ( $p<0,032$ ). ОКАЭВ в зонах некроза миокарда пациентов, умерших от КШ ( $0,54 \pm 0,18$  отн. ед;  $p<0,0001$ ) и/или РМ ( $0,46 \pm 0,15$  отн. ед.;  $p<0,0008$ ) значимо превышало ОКАЭВ в интактных зонах миокарда этих же больных ( $0,30 \pm 0,10$  и  $0,26 \pm 0,10$  отн.ед.). ОКАЭВ в коронарных артериях, снабжающих зоны некроза 24 пациентов, умерших от КШ  $0,44 \pm 0,18$  отн.ед;  $p<0,01$ ) было значимо выше, чем в артериях вне зоны некроза ( $0,29 \pm 0,19$  отн. ед;  $p=0,01$ ) и в коронарных артериях пациентов, умерших от разрыва миокарда ( $0,26 \pm 0,10$  отн. ед;  $P=0,04$ ). В 38 из 47 вирус-положительных срезов ткани миокарда больных, умерших от КШ и в 12 из 13 вирус-положительных срезов пациентов, умерших от РМ был обнаружен общий белок капсида энтеровирусов В VP1, что свидетельствовало о наличии активной вирусной инфекции. При одновременном окрашивании срезов сердца на дистрофин и белок

капсида энтеровируса В наблюдалось очаговое отсутствие дистрофина в ткани VP1-позитивных срезов ткани сердца. Наряду с этим окрашивание на дистрофин отсутствовало в VP1-позитивных срезах 5 пациентов (0,48 опт. плотн.) и было высоким (0,82 опт. плотн.) в срезах ткани сердца 5 пациентов с отсутствием VP1. Воздействие энтеровирусов реализуется через рецептор для аденовирусов и вирусов Коксаки (CAR), кодируемый геном CXADR (21q21). Наряду с этим выявлено сцепление локуса rs2824292, локализованного рядом с геном CXADR, с развитием жизнеопасных аритмий. Однако отсутствуют данные об особенностях полиморфизма G/A rs2824292 при ОКС на фоне ЭВИ. При исследовании G/A полиморфизма локуса rs2824292, в группе больных НС при наличии ЭВИ частота генотипа GG составила 41,2%, GA – 35,3%, AA – 23,5%, аллелей G – 58,8% и A – 41,2%. При наличии ЭВИ среди пациентов ИМ, осложненным РМ генотипы GG, GA, AA встречались в 19%; 76,2%; 4,8%; аллели G и A – 57,1% и 42,9%; при осложнении ИМ нарушениями ритма частота генотипов GG, GA, AA составила 50%; 12,5%; 37,5%; аллелей G и A – 56,25% и 43,75%. При этом на фоне ЭВИ частота генотипа GA у пациентов ИМ, осложненным РМ, была значимо выше, чем в группах ИМ с нарушениями ритма (P=0,005) и НС (P=0,03). В то же время при отсутствии ЭВИ значимых различий частот генотипов и аллелей во всех исследуемых группах не наблюдалось. Полиморфизмы -238G>A, -308G>A (TNF $\alpha$ ) 1G>2G (MMP1), 5A>6A (MMP3), и Arg72Pro (TP53) не ассоциировались с наличием или отсутствием ЭВИ, НС, ИМ, развитием осложнений ИМ и прогнозом заболевания.

**Выводы.** Наши исследования показали, что энтеровирусная инфекция участвует в патогенезе ОКС, способствует развитию кардиогенного шока и разрыва миокарда путем очагового нарушения организации дистрофина в саркомере. У пациентов ИМ на фоне ЭВИ полиморфизм GA rs2824292 ассоциируются с разрывом миокарда. Полиморфизмы TNF $\alpha$ , MMP1, MMP3 и TP53 не ассоциированы с наличием или отсутствием ЭВИ, НС, ИМ, развитием осложнений ИМ и прогнозом заболевания.