

УДК 616.1-097-005

В. Я. Плоткин¹, В. Л. Воронель³, М. А. Тимошина³, З. А. Зарипова¹, Е. А. Мурина²,
Н. Н. Хромов-Борисов¹

ЭНТЕРОВИРУСЫ И ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет

² Научно-исследовательский институт детских инфекций Росздрава, Санкт-Петербург

³ Городская клиническая больница им. святого великомученика Георгия, Санкт-Петербург

Атеросклероз можно отнести к болезням типа медленных инфекций, которые, начинаясь в раннем детстве, продолжают в течение всей жизни. Существенная роль в повреждении эндотелия сосудов уже на начальных этапах развития атеросклероза отводится вирусам, в частности, энтеровирусам [1–3]. Многие серотипы энтеровирусов (ЭВ) распространены повсеместно и патогенны для человека [4]. Характерными изменениями в тканях при энтеровирусном поражении являются очаговые некрозы и внутрисосудистая коагуляция, которые более выражены в сердце, но обнаруживаются также в головном и спинном мозге, печени, почках и надпочечниках [5]. Ряд авторов указывают, что антитела к ЭВ в небольшом титре можно обнаружить в 16–80 % популяции [5–7]. В то же время высокие титры антител или их четырехкратное увеличение, свидетельствующие о недавно перенесенной или текущей инфекции, встречаются значительно реже [7].

Известно, что серотипы энтеровируса В обладают выраженным тропизмом к сердцу и постоянно инфицируют клетки сердечной мышцы и клетки эндотелия сосудов [3, 8]. Поэтому энтеровирусная инфекция может играть существенную роль в развитии атеросклероза, острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда (ИМ) [9–11]. Наличие антител к энтеровирусам (Коксаки В) было обнаружено у ряда больных инфарктом миокарда [7, 12]. При этом одни авторы указывали на причинно-следственную связь между наличием энтеровируса и развитием острого коронарного эпизода [13, 14], в то время как другие не подтверждали этой причинной связи [15, 16]. В большом эпидемиологическом исследовании [17] с определением антител к общему для энтеровирусов и аденовирусов антигену (EVA) было показано, что высокий уровень антител к EVA у мужчин достоверно коррелировал с повышенным риском ИМ в возрасте от 25 до 49 лет. Однако ассоциации между антителами к EVA и инфарктом миокарда не были найдены ни в одном исследовании. Кипшидзе Н. Н. с соавт. [7] при изучении частоты выявления вирусной инфекции у 203 больных ИМ и ее влияния на течение и прогноз заболевания с помощью определения уровня титра антител к вирусам Коксаки В показали, что увеличение титра антител, свидетельствующее о наличии или недавно перенесенной инфекции (к вирусу Коксаки В тип 2), были обнаружены достоверно чаще у больных ИМ (16,7 % случаев), чем у здоровых лиц (4,1 % случаев).

Утверждения о причастности ЭВ к развитию ишемической болезни сердца человека в значительной степени были основаны на серологических исследованиях, демонстрирующих сопутствующее увеличение антител к ЭВ у больных ИМ. Эти исследования имели ряд

© В. Я. Плоткин, В. Л. Воронель, М. А. Тимошина и др., 2009

ограничений в их интерпретации, а полученные результаты часто оставались спорными, так как не позволяли определить антигены энтеровирусов ни в периферической крови, ни в ткани сердца пациентов [18].

В наших предыдущих исследованиях [14, 19] и в настоящей работе использование модифицированной реакции связывания комплемента для идентификации различных серотипов энтеровирусов (Коксаки В 1–6; ЕСНО 1–32; Энтеро 68–71) позволило с помощью стандартных диагностических антител к различным серотипам ЭВ определить антигены вирусов в крови больных ИМ с наличием энтеровирусной инфекции и констатировать содержание ЭВ в исследуемых биологических материалах.

Цель настоящей работы — определить роль энтеровирусной инфекции в развитии острого коронарного синдрома (ОКС) и его осложнений.

Материалы и методы исследования. Антигены ЭВ определялись у 208 больных ОКС в первые дни пребывания в реанимационном отделении. Возраст пациентов колебался от 57 до 84 лет. Состав больных представлен в табл. 1. В группе пациентов ИМ, осложненной аритмией, отмечались следующие нарушения ритма: фибрилляция желудочков, наджелудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада 2-й и 3-ей степени и желудочковая тахикардия.

Таблица 1

Состав больных ОКС

Категория	Частота (N)	Пропорция с 99%-ными конфиденциальными интервалами
Осложненный ИМ		
Кардиогенный шок	64	$0,23$ ^{0,31} _{0,40}
Разрыв миокарда	30	$0,09$ ^{0,14} _{0,22}
Отек легкого	25	$0,07$ ^{0,12} _{0,19}
Аритмия	14	$0,03$ ^{0,07} _{0,13}
Неосложненный ИМ		
Нестабильная стенокардия	27	$0,08$ ^{0,13} _{0,20}
Всего	208	1,00

У всех пациентов прижизненно проводилось исследование периферической крови на антигены энтеровирусов. В случае летального исхода в образцах ткани сердца 94 пациентов определяли уровень вирусных антигенов в трех зонах ИМ: интактной, инфаркта и разрыва.

Для идентификации различных серотипов энтеровирусов (Коксаки В1–В5; ЕСНО 1–32; Энтеро 68–71) была использована модифицированная реакция связывания комплемента [16], позволяющая с помощью стандартных диагностических антител к различным серотипам ЭВ определить антигены вирусов в крови больных ИМ с наличием энтеровирусной инфекции и констатировать содержание вируса в исследуемых биологических материалах. Новизной разработанного способа является использование ферментного принципа конечного учета реакции за счет количественного определения вышедших из лизированных эритроцитов оксидазных ферментов. Последние определялись с помощью окислительной системы, включающей в себя перекись водорода и ортофенилендиамин. Величину выявляемого антигена выражали в относительных единицах, представляющих собой относительное количество энтеровирусных антигенов (ОКЭВА) в образцах крови

или ткани по отношению к контрольным пробам, не содержащим исследуемого материала. Диагностическими считались титры антигенов более 0,25 отн. ед.

В данной работе использован арсенал современных методов описательной и аналитической статистики и адекватных решаемым задачам статистических программ, таких как отечественная программа AtteStat (версия 8.2.6) Игоря Гайдышева и программа StatXact-8, в которой реализованы точные непараметрические методы статистики, описание и литературные источники которых приведены в нашем предыдущем исследовании [19]. В тексте и таблицах приводятся средние показатели в виде $M \pm SD$.

Результаты исследования. Энтеровирусные антигены (табл. 2) прижизненно выявлены в крови 102 (49 %) из 208 пациентов ОКС: у 20 (10 %) из 48 больных с неосложненным ИМ, у 68 (32 %) из 133 пациентов с осложненным ИМ и у 14 (7 %) из 27 пациентов с нестабильной стенокардией.

Таблица 2

Частота случаев энтеровирусной инфекции у больных ОКС, абс. число (%)

Категория	Пациенты		
	Вирус +	Вирус –	Итого
Осложненный ИМ			
Кардиогенный шок	32 (15)	32 (15)	64 (31)
Разрыв миокарда	19 (9)	11 (5)	30 (14)
Отек легкого	10 (5)	15 (5)	25 (12)
Аритмия	7 (3)	7 (3)	14 (7)
Всего	68 (32)	65 (31)	133 (64)
Неосложненный ИМ	20 (10)	28 (14)	48 (23)
Всего ИМ	88 (42)	93 (45)	181 (87)
Нестабильная стенокардия	14 (7)	13 (6)	27 (13)
Итого	102 (49)	106 (51)	208 (100)

В группе больных осложненным ИМ антигены ЭВ в крови встречались в 3,4 раза чаще, чем у пациентов с неосложненным ИМ, и в 4,9 раза чаще, чем у пациентов с нестабильной стенокардией, однако полученная разница статистически была незначима. Также мы не получили значимой разницы частоты антигемии в зависимости от осложнений ИМ. В то же время при разделении пациентов ОКС в зависимости от ОКЭВА в крови (табл. 3) 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 между собой. Наряду с этим частота вирусоносителей и пациентов с энтеровирусной инфекцией этих двух групп больных значимо не отличалась от аналогичных показателей у больных нестабильной стенокардией и пациентов ИМ, осложненным кардиогенным шоком и разрывом миокарда.

Таблица 3

Частота случаев энтеровирусной инфекции и вирусоносительства у больных ОКС, абс. число (%)

Категория	Вирусная инфекция ОКЭВА выше 0,25 у. е.	Вирусоносители ОКЭВА ниже 0,25 у. е.	Нет вируса
Нестабильная стенокардия ($n = 27$)	4 (14,8)	10 (37,0)	13 (48,1)
Неосложненный ИМ ($n = 48$)	16 (33,3)	4 (8,3)	28 (58,3)
Отек легкого ($n = 25$)	7 (28,0)	3 (12,0)	15 (60)
Аритмии ($n = 14$)	4 (28,6)	3 (21,4)	7 (50,0)
Кардиогенный шок ($n = 64$)	25 (39,1)	7 (10,9)	32 (50,0)
Разрыв миокарда ($n = 30$)	15 (50,0)	4 (13,3)	11 (36,7)
Итого	71 (34,1)	31 (14,9)	106 (51,0)

Примечание. Здесь и далее у. е. — условные единицы.

Выделялись следующие антигены вирусов: Коксаки В5 в 67 случаях (65,7 %), ЕСНО в 32 случаях (31,3 %), антигены вирусов Энтеро в 3 случаях (3,0 %; табл. 4).

Таблица 4

Частота выявления различных серотипов антигенов энтеровирусов в крови больных ОКС

Вирус	Серотип	Число серопозитивных пациентов, абс. число (%)
Коксаки	В5	67 (65,7)
	6	18 (17,6)
ЕСНО	11	6 (5,9)
Энтеро	30	8 (7,8)
	Всего	32 (31,3)
	68	2 (2,0)
	69	1 (1,0)
Итого		102 (100)

Наиболее высокое ОКЭВА в периферической крови (табл. 5) выявлялось у пациентов с осложненным ИМ в целом и у больных ИМ, осложненным кардиогенным шоком и разрывом миокарда, а наименьшее ОКЭВА — у больных с неосложненным ИМ и пациентов с нестабильной стенокардией. Частоты антигемии и ОКЭВА в крови больных с ИМ, осложненным кардиогенным шоком и разрывом миокарда, достоверно не различались, поэтому мы объединили обе группы больных и сравнили значения показателей этой новой группы с соответствующими значениями у больных неосложненным ИМ, ИМ, осложненным отеком, нарушениями ритма и проводимости и нестабильной стенокардией (табл. 6). При этом ОКЭВА в крови больных объединенной группы было значимо выше, чем у больных с неосложненным ИМ ($p = 0,032$) и пациентов нестабильной стенокардией ($p = 0,0001$). В то же время у больных нестабильной стенокардией ОКЭВА было значимо ниже ($p = 0,011$) аналогичных показателей больных неосложненным ИМ.

В группах пациентов с фатальными осложнениями (94 человека) — кардиогенный шок и/или разрыв миокарда — проводилось исследование частоты вирусемии в крови

Таблица 5

Относительное количество энтеровирусных антигенов в крови больных ОКС

Категория	Пациенты вирус +, абс. число (%)	ОКЭВА, у. е.
Осложненный Q-ИМ		
Кардиогенный шок	32 (15)	0,43 ± 0,04
Разрыв миокарда	19 (9)	0,40 ± 0,04
Отек легкого	10 (5)	0,28 ± 0,04
Аритмия	7 (3)	0,30 ± 0,04
Всего	68 (32)	0,41 ± 0,13
Неосложненный ИМ, без Q		
Нестабильная стенокардия	14 (7)	0,21 ± 0,02
Всего	102 (49)	

Таблица 6

Достоверность различий (величина *p*) ОКЭВА в группах сравнения пациентов ОКС

Группа пациентов	Нестабильная стенокардия	Неосложненный ИМ	Кардиогенный шок + разрыв миокарда
Нестабильная стенокардия	X	< 0,011	< 0,0001
Неосложненный ИМ	< 0,011	X	< 0,032
Кардиогенный шок + разрыв миокарда	< 0,0001	< 0,032	X

и определение ОКЭВА в неповрежденных зонах и зонах некроза секционного материала ткани миокарда (табл. 7). Антигены энтеровирусов были обнаружены у 51 (54,3 %) из 94 пациентов. Наряду с этим у пациентов с ИМ, умерших от кардиогенного шока и разрыва миокарда, наблюдалось значимо более высокое ОКЭВА в зонах некроза по сравнению с ОКЭВА в интактных зонах ($p < 0,0001$ и $p < 0,0003$ соответственно). ОКЭВА в интактных зонах при кардиогенном шоке было более высоким, чем у пациентов, умерших от разрыва миокарда.

Таблица 7

Распределение ОКАЭВ (отн. ед.) по зонам в миокарде пациентов ИМ, умерших от кардиогенного шока и/или разрыва миокарда ($M \pm SD$)

Зона миокарда	Кардиогенный шок ($N = 25$)	Разрыв миокарда ($N = 14$)	<i>p</i>
Зона некроза	0,54 ± 0,18	0,46 ± 0,15	> 0,05
Интактная зона	0,30 ± 0,14	0,26 ± 0,10	< 0,05
<i>p</i>	< 0,0001	< 0,0003	

Обсуждение. Настоящее исследование показало наличие активной энтеровирусной сердечно-сосудистой инфекции у пациентов, страдающих острым коронарным синдромом, и позволяет утверждать, что ЭВ могут непосредственно участвовать в патогенезе

ОКС и способствовать развитию таких грозных осложнений ИМ, как кардиогенный шок и разрыв миокарда. Наряду с этим полученные результаты подтвердили высказанную нами ранее гипотезу об участии энтеровирусной инфекции в патогенезе ИМ и развитии его осложнений [14].

Модифицированная методика позволила количественно определить антигены различных серотипов ЭВ в крови у 102 из 208 больных ОКС (42 %) и констатировать посмертно содержание ОКЭВА в ткани сердца у 51 из 94 пациентов ИМ (54,3 %), умерших от кардиогенного шока и/или разрыва миокарда. При разделении больных в зависимости от наличия или отсутствия ИМ и тяжести течения ИМ частота выявления антигенов энтеровируса возрастала от 7 % у пациентов с нестабильной стенокардией и 10 % у больных неосложненным ИМ до 32 % у больных осложненным ИМ и 54,3 % у пациентов, умерших от кардиогенного шока и/или разрыва миокарда. Частота вирусемии у больных ИМ в настоящем исследовании превышала таковую при определении вирусной инфекции с помощью нарастания титра антител к энтеровирусам (от 9 до 26 %) [7, 13, 15, 16]. В то же время она практически совпадала с частотой наличия энтеровирусной активности в ткани сердца лиц (40 %), умерших внезапно от ИМ [18].

Более существенные результаты получены при определении ОКЭВА в крови и ткани миокарда пациентов ИМ. ОКЭВА в крови больных ИМ (см. табл. 5, 6), осложненным кардиогенным шоком и разрывом миокарда, было достоверно выше, чем у пациентов с нестабильной стенокардией ($p < 0,0001$) и неосложненным ИМ ($p < 0,032$). В то же время ОКЭВА у больных неосложненным ИМ было значимо выше аналогичных показателей больных нестабильной стенокардией ($p < 0,011$). По-видимому, при наличии вирусемии у больных ИМ увеличение ОКЭВА более определенного предела (0,34 отн. ед.) способствует (или вызывает) значительное повреждение ткани миокарда, что может привести к кардиогенному шоку или разрыву миокарда.

Впервые нами количественно были обнаружены антигены ЭВ в ткани сердца у 20 из 35 пациентов (57,1 % случаев), умерших от фатальных осложнений ИМ [14]. В настоящей работе на большем материале содержание ОКЭВА в ткани сердца было выявлено у 51 из 94 пациентов ИМ (54,3 %), умерших от кардиогенного шока и/или разрыва миокарда. ОКЭВА в зонах некроза миокарда пациентов (см. табл. 7), умерших от кардиогенного шока и/или разрыва миокарда ($0,54 \pm 0,18$ и $0,46 \pm 0,15$ отн. ед. соответственно), значимо превышало ОКЭВА в интактных зонах миокарда ($0,30 \pm 0,14$ и $0,26 \pm 0,10$ отн. ед. соответственно). К аналогичным результатам пришли авторы Французского многоцентрового исследования [18]. При изучении эндомикардиальной ткани маркеры энтеровирусной инфекции были обнаружены у 20 (40 %) из 50 больных, внезапно умерших от острого ИМ, у 2 (4 %) из 50 лиц без заболевания сердца и у 4 (8 %) из 50 больных хронической неишемической кардиомиопатией. У всех вирусологически положительных пациентов наблюдались признаки активного синтеза вирусного белка. Генетическое исследование эндомикардиальной ткани 8 пациентов с ИМ показало сильную гомологию с последовательностью Коксаки В2 и В3 серотипов. Авторы считают, что энтеровирусы Коксаки В серотипов достоверно участвуют в патогенезе острого ИМ и связывают механизм действия вирусов с очаговым повреждением дистрофина кардиомиоцитов.

Среди различных серотипов антигенов энтеровирусов, обнаруженных у 102 пациентов ОКС, наиболее часто у 67 человек (65,7 %) выделялись вирусы Коксаки В5 серотипа, у 30 (29,4 %) пациентов — ЕСНО (6, 30 и 11 серотипов) и у 3 пациентов — Энтеро (68 и 69 серотипов).

Таким образом, настоящее исследование показало значимо более частую активную энтеровирусную инфекцию (ОКЭВА больше 0,25 отн. ед.) у пациентов с ИМ, осложненным кардиогенным шоком и /или разрывом миокарда по сравнению с больными нестабильной стенокардией и неосложненным ИМ, так же как и у больных неосложненным ИМ по сравнению с пациентами с нестабильной стенокардией. У больных нестабильной стенокардией чаще отмечалось вирусоносительство. Полученные данные достоверно свидетельствуют об участии энтеровирусной инфекции в патогенезе ОКС и развитии кардиогенного шока и разрыва миокарда у пациентов ИМ и поднимают вопрос о необходимости введения обязательного определения энтеровирусов в крови и о разработке антивирусного лечения и профилактики у пациентов ОКС, инфицированных энтеровирусом.

Литература

1. Epstein S. E., Zhou Y. F., Zhu J. Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms // *Circulation*. 1999. Vol. 100. P. 20–28.
2. Leinonen M., Saikku P. Infections and atherosclerosis // *Scand. J.* 2000. Vol. 34. P. 12–20.
3. Conaldi P. G., Serra C., Mossa A. e. a. Persistent infection of human vascular endothelial cells by group B coxsackieviruses // *J. Infect. Dis.* 1997. Vol. 175. P. 693–696.
4. Pallansch M. A., Anderson L. J. Coxsackievirus, echovirus, and other enteroviruses // *Infect. Dis.* 1998. № 3. P. 2164–2170.
5. Лазикова Г. Ф., Ежлова Е. Б., Ясинский А. А. и др. Энтеровирусные заболевания: клиника, лабораторная диагностика, эпидемиология, профилактика: Метод. указания. М., 2006. 50 с.
6. Кутуидзе Н. Н. Кардиопатия — некоторые аспекты этиологии и патогенеза // *Терапевт. арх.* 1985. № 4. С. 23–25.
7. Кутуидзе Н. Н., Чануидзе Г. Э., Ланудус М. И. Особенности течения инфаркта миокарда у больных, перенесших вирусную инфекцию // *Врачебн. дело*. 1992. № 8. С. 31–33.
8. Sole M. J., Liu P. Viral myocarditis: a paradigm for understanding the pathogenesis and treatment of dilated cardiomyopathy // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1993. Vol. 22. P. 99A–105A.
9. Calabrese F., Basso C., Valente M., Thiene G. Coronary thrombosis and sudden death after an enteroviral infection: Case report // *APMIS*. 2003. Vol. 111. P. 315–318.
10. Iiback N. G., Mohammed A., Fohlman J. e. a. Cardiovascular lipid accumulation with Coxsackie B virus infection in mice // *Amer. J. Pathol.* 1990. № 136. P. 159–167.
11. Guetta E., Guetta V., Shibutani T., Epstein S. E. Monocytes harboring cytomegalovirus: Interactions with endothelial cells, smooth muscle cells, and oxidized low-density lipoprotein. Possible mechanisms for activating virus delivered by monocytes to sites of vascular injury // *Circulat. Res.* 1997. Vol. 81. P. 8–16.
12. Roivainen M., Alfthan G., Jousilahti P. e. a. Enterovirus infections as a possible risk factor for myocardial infarction // *Circulation*. 1998. Vol. 98. P. 2534–2537.
13. Nikoskelainen J., Kalliomaki J. L., Lapinleimu K. Coxsackie B virus antibodies in myocardial infarction // *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.* 1987. Vol. 31. N 3. P. 251–257.
14. Воронель В. Л., Плоткин В. Я., Павловский В. Ф. и др. Энтеровирусы и острый период инфаркта миокарда. Сообщение 2 // *Вестн. С.-Петербург. ун-та. Сер.* 11. 2006. Вып. 4. С. 11–16.
15. Wood S. F., Rogen A. S., Bell E. J., Grist N. R. Role of coxsackie B viruses in myocardial infarction // *Br. Heart J.* 1978. Vol. 40. P. 523–525.
16. Griffiths P. D., Hannington G., Booth J. C. Coxsackie B virus infections and myocardial infarction // *Lancet*. 1980. Vol. 1. P. 1387–1389.
17. Roivainen M., Alfthan G., Jousilahti P. e. a. Enterovirus infections as a possible risk factor for myocardial infarction // *Circulation*. 1998. Vol. 98. P. 2534–2537.
18. Andréoletti L., Ventéo L., Douche-Aourik F. e. a. Active coxsackieviral B infection is associated with disruption of dystrophin in endomyocardial tissue of patients who died suddenly of acute myocardial infarction // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 50. P. 2207–2214.
19. Плоткин В. Я., Воронель В. Л., Зарипова З. А. и др. Энтеровирусы и функция эндотелия в остром периоде инфаркта миокарда // *Вестн. С.-Петербург. ун-та. Сер.* 11. 2008. Вып. 4. С. 3–13.

Статья принята к печати 18 июня 2009 г.