

Ж.А. САДЫРОВА

РОЛЬ ВИРУСОВ КОКСАКИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

*(Обзор)**(НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы)*

Приведены современные литературные данные о роли вирусов Коксаки в патогенезе хронической ревматической болезни сердца.

Вирус Коксаки относится к группе энтеровирусов, входящих в семейство Picorna (1). В соответствии с современной классификацией, различают следующие разновидности вируса Коксаки: А1-22, А24, В1-6. Простота их строения определяет высокую устойчивость к воздействию факторов внешней среды, высушиванию и низким температурам (2).

Энтеровирусы являются причиной многих инфекционных заболеваний, отличающихся по тяжести, клинической картине и степени поражения внутренних органов (3). Клиническое течение заболеваний, обусловленных одним и тем же энтеровирусом, может варьировать в широких пределах от бессимптомных, субклинических до манифестных форм. При этом одной и той же Коксаки- вирусной инфекцией у человека этиологически могут быть связаны легкие, сердце, нервная система. Кроме того, имеется тропность штаммов, выделяемых от больных, к определенной ткани или органам. Различные штаммы одного и того же варианта могут иметь существенные отличия по вирулентности, патогенности и органотропности (4).

Для некоторых штаммов вирусов Коксаки характерна тропность к определенным органам хозяина. Наиболее четко она прослежена у вирусов Коксаки группы В. В экспериментах, проведенных на самцах белых мышей определенной линии, была показана гетерогенность штаммов вирусов Коксаки В1, В3, В4 и В5, выявленных от больных по «диабетогенному» потенциалу. Также выявлены кардиотропные штаммы вирусов Коксаки группы В, вызывающие более тяжелые патоморфологические изменения в миокарде у зараженных животных (5).

Наряду с выявленной штаммовой неоднородностью энтеровирусов, относящихся к определенным серовариантам, установлено и антигенное сходство между некоторыми серовариантами этой представительной группы. В работе, проведенной J. Melnick, показано, что вирус ЕСНО 9 по антигенной структуре близок вирусу Коксаки А23, вирус Коксаки А3 – вирусу Коксаки А8, вирус Коксаки А13 – вирусу Коксаки А18 (2).

По мнению М. Ворошиловой, вирусы Коксаки группы А, также как и группы В, могут циркулировать и среди здорового населения (1). В поддержании циркуляции имеют значение два фактора – наличие восприимчивых слоев населения и значительная длительность вирусоносительства, позволяющая вирусу после инфицирования окружающих восприимчивых лиц вызвать иммунизацию и «дождаться» появления новых восприимчивых контингентов. При изучении сроков выделения вирусов больными и контактировавших с ними здоровыми лицами, было выявлено, что экскреция энтеровирусов из кишечника с фекалиями может продолжаться от 3 до 8 и более месяцев, что указывает на длительное сохранение возбудителя в организме реконвалесцента или здорового вирусоносителя.

Источниками заражения энтеровирусами служат как больные, так и носители этой инфекции. Больной проявляет значительную контагиозность, роль его в распространении инфекции весьма значительна (6). Носительство, часто наблюдаемое среди лиц, окружающих больного, обычно сопровождается выраженными иммунологическими сдвигами и нарастанием титра антител. Существует несколько видов передачи энтеровирусной инфекции от больного к здоровому: воз-

душно-капельный, фекально-оральный и водный пути заражения. В эксперименте при заражении беременных самок мышей, хлопковых крыс показана также возможность заражения плода через плаценту. При воздушно-капельном способе инфицирования энтеровирусы прежде заселяют слизистые оболочки дыхательных путей, обуславливая манифестность клинических проявлений и возникновение вспышек, характеризующихся интенсивностью эпидемического процесса. При фекально-оральном заражении доза возбудителя поступает в организм в меньшем количестве и преобладает инаппарантно протекающая инфекция. В экспериментальных исследованиях показано, что заражение животных вирусом Коксаки аэрозольным способом вызывает тяжелое заболевание с быстрым размножением вируса в мышечной ткани и с неизбежным смертельным исходом. При заражении через рот инфекция протекает инаппарантно, смертельный исход встречается очень редко.

С конца 60-х годов XX века в литературе появились сообщения, в которых отмечалась роль энтеровирусов в заболеваниях сердечно-сосудистой системы (7). Было показано, что симптомы нарушения деятельности сердца наблюдались как в результате общеинфекционного действия возбудителя, так и вследствие непосредственного поражения сердца энтеровирусом, вызывающим воспалительно-дегенеративные изменения миокарда и перикарда у взрослых и детей.

В результате вирусологического и серологического изучения 385 больных с различными формами сердечной патологии N. Grist и соавт. в 50 % случаев острого миокардита и 30 % случаев острого небактериального перикардита установили причастность к заболеванию Коксаки В вирусной инфекции. Наибольшая частота вирусной инфекции отмечена у больных до 30 лет, наименьшая – старше 50 лет. Данные вирусологических и серологических исследований оказались с высокой степенью достоверности положительными у больных инфарктом миокарда (15 %), острым ревматическим кардитом (31 %), застойной кардиомиопатией (10 %) (8).

Клинические и вирусологические наблюдения нашли подтверждение в эксперименте на животных. Так, G. Khatib и соавт. удалось, понизив реактивность животных, воспроизвести на мышцах инфекцию Коксаки А5 с характерным клиничес-

ким течением, патоморфологическими изменениями в скелетных мышцах и миокарде, а также с положительными данными вирусологических исследований (9). При гистологическом исследовании новорожденных хлопковых крыс, инфицированных вирусами Коксаки А14, А1, А7 были выявлены выраженные кардиотропные свойства этого вируса.

J. Vurch при выявлении антигена вируса Коксаки В4 в клапанах аорты, митральном клапане, миокарде и перикарде, используя электронно-микроскопическое и иммунофлюоресцентный методы исследования, указал на возможность поражения клапанного аппарата сердца (10). При гистологическом исследовании митрального клапана обнаруживались распространенный коллагеновый фиброз, субэндокардиальный отек и инфильтрация базофильными клетками. Патологические изменения были подобны повреждению эндокарда при ревматической лихорадке.

Впервые гипотезу о возможном участии вируса Р, в последующем идентифицированного как вирус Коксаки А13, в этиологии ревматизма выдвинул Г.Д. Залесский (11). Согласно этой гипотезе, вирус, длительно персистируя в организме больного, может участвовать в развитии болезни в коалиции со стрептококком.

Исследования, проведенные В.Е. Яворовской, позволили выделить вирус Коксаки А13 из крови, зева, ткани сердца, почек, селезенки, фекалий, мочи у 24 % больных из 500 обследованных. Наряду с этим вирусом из крови больных также выделялся в 1,8 % случаев вирус Коксаки В5. При одновременном микробиологическом обследовании больных в зеве в 66 % случаев выявляли стрептококк. В активной фазе заболевания существенно повышалось не только обнаружение вируса, но и стрептококка. Выявилась прямая корреляция между частотой выявления вируса и степенью активности процесса (12).

Возможность хронического течения Коксаки А13 вирусной инфекции у больных с неактивной формой течения ревматизма была представлена в исследовании А.М. Баландиной. Продолжительная вирусемия у больных ревмокардитом наблюдалась от 18 до 82 суток, а у некоторых больных от 9 месяцев до 2,5 лет. Персистенция вирусов подтверждалась и при обследовании больных, подвергшихся комиссуротомии. Из крови 80 больных митральным ревмостенозом ви-

рус Коксаки А13 до операции был выделен в 4% случаях, после операции выделяемость из крови возросла до 40%. Из биопсированной во время операции ткани сердца этот же вирус изолирован в 21,3% случаев (13).

Е.Ф. Бочаровым при комплексном исследовании больных, оперированных по поводу стеноза митрального клапана, включавшем исследование крови и миокарда, вирусы Коксаки обнаружены у 14 из 30 больных. Чаще всего выделяли вирус Коксаки А 13, наряду с ним у больных изолировали вирус Коксаки А6, А9, А18, В3, В4 (14). При применении метода иммунофлюоресценции антигены вирусов в ткани миокарда прооперированных больных были обнаружены в 77,2 % случаев, в 17 из 22 биоптатов.

В экспериментальных исследованиях, проведенных на обезьянах японскими исследователями S. Sun и соавт., инфицирование вирусом Коксаки группы В4 через 51-200 дней выявило развитие вальвулита у подопытных. У 4 обезьян, забитых на 178 день после инфицирования, был обнаружен бородавчатый эндокардит митрального и аортального клапанов. У двух животных имелось рубцовое утолщение створок митрального клапана. Также у оставшихся двух обезьян к 185 и 200-му дням инфицирования выявлялись признаки типичного митрального стеноза (15).

Однако иной точки зрения придерживаются Т. Hoshino и соавт., которые также проводили инфицирование обезьян с использованием вируса Коксаки штаммов В4 и В3 (16). Согласно проведенному ими исследованию, миокардит в эксперименте развился у 11 из 13 животных и сопровождался нарушениями на ЭКГ в виде изменений сегмента ST и зубца Т, но эти изменения были легкими и транзиторными. Вирусный вальвулит развился у 2 животных на полулунных клапанах, однако никаких сращений между створками обнаружить не удалось.

В исследовании, проведенной Е.И. Полубенцевой, включавшим изучение острого периода болезни и ее исходов у 52 больных с серологически подтвержденной вирусной инфекцией Коксаки группы В1-6, также было показано, что вирусная инфекция Коксаки В не приводит к развитию кардита, сходного с ревматическим. Согласно этому исследованию, миокардиты, развившиеся на фоне вирусной инфекции Коксаки В, протекают преимущественно с очаговым пораже-

нием миокарда без дилатации полостей сердца (17).

Другого мнения придерживаются ученые Y. Li и Z. Rap, которые при гистологическом исследовании выявили в тканях клапанного аппарата сердца репликацию энтеровирусов у больных хронической ревматической болезнью сердца (18). В исследование были включены 33 пациента хроническим ревматическим клапанным поражением, 3 больных с синдромом Марфана и 17 пациентов с дегенеративным поражением клапанов. Вирусная РНК была обнаружена у 8 пациентов с ревматической лихорадкой, из них у 7 подтвердилась репликация вируса. В ткани клапанов, не пораженных ревматической болезнью, вирусная РНК отсутствовала во всех образцах.

Исследователи J. Musser, J. Smoot и соавт. в своей работе выделили ген стрептококка А, относящегося к М-серотипу 18, полученного от пациента с ревматической лихорадкой. Они обнаружили, что М-серотип 18 имеет дополнительные участки генов, кодировавшие новые бактериальные токсины. Согласно их представлениям, вирусы могли вторгнуться в ДНК бактерий, вставив собственную ДНК в ДНК стрептококка (19).

Таким образом, приведенные литературные данные, свидетельствуют о возможном участии вируса Коксаки в патогенезе хронической ревматической болезни сердца. Дальнейшее изучение этой проблемы имеет важное значение для расширения представлений о механизме развития и прогрессирования заболевания, а также разработки новых подходов к лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ворошилова М.К. Энтеровирусные инфекции человека. М.: Медицина. 1979. 350 с.
2. Melnick J. L. Enteroviruses. In: Viral Infections of Humans. // Plenum Medical Book Co., New York. 1979. P. 163 - 208.
3. Melnick J. L. Portraits of viruses: The picornaviruses. // Intervirology. 1983. Vol. 20. P. 61-100.
4. Бочаров Е.Ф., Ерман Б.А., Фомин В.А. // Энтеровирусные инфекции. Новые аспекты. Новосибирск: Наука, СО РАМН. 1990. 224с.
5. Jordan G. W., Bolton V., Shmidt N., et al. Diabetogenic potential of coxsackie B viruses in nature. // Arch. Virol. 1985. V. 86. N. 3 - 4. P. 213 - 221.
6. Гутман Н.Р. Энтеровирусы и их значение в патологии. // Автореферат дис. д-ра мед. наук. М., 1979. 30 с.
7. Богамолов Б.П., Молькова Т.Н. О состоянии сердечно-сосудистой системы при болезни Коксаки у взрослых. // Терапевтический архив. 1988. №11. С.40 - 43.

8. *Grist N.R., Bell E.J.* Enteroviruses in heart disease // *British Medicine Journal*. 1973. V. 40. P. 52 – 54.

9. *Khatib J., Probert A., Reyes M. P.* Mouse Strain – related variation as a factor in the Pathogenesis of Coxsackieviruses B murine myocarditis. // *Journal Genetic. Virol.* 1987. N. 68. P.1981–2988.

10. *Burch G. E., Colcolough H. L., Sohal R.S.* // Immunofluorescent localization of Coxsackievirus B antigen in the kidney observed at routine autopsy. // *American Journal Medicine*, 1969. V.47. P. 36 – 42.

11. *Залесский Г.Д.* Роль Р – вируса в этиологии и патогенезе ревматизма. // К учению о роли вирусной природе ревматизма. // Новосибирск. 1966. С.13 – 69.

12. *Яровская В.Е.* Выделение и экспериментальное исследование штаммов стрептококка и вируса Коксаки А 13 при ревматизме. // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск. 1968. 38 с.

13. *Баландина А.М.* Культуральные и антигенные свойства вирусов, выделенных от больных, подвергшихся митральной комиссуротомии. // Диагностика и профилактика вирусных инфекций. Свердловск., 1974. С. 57–59.

14. *Бочаров Е.Ф.* Персистентная форма Коксаки инфекции. // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск. 1988. 42 с.

15. *Sun S. C., Sonal R.S., Burch G.E.* Coxsackie Virus B4 pancarditis in the cynomolgus monkeys resembling rheumatic heart lesions. // *British Journal Experimental Pathology*. 1977. Vol. 48. P. 655 – 661.

16. *Hoshino T., Kawai C., Tokuda M.* Experimental Coxsackie B viral myocarditis in cynomolgus monkeys. // *Jap. Circul.* 1983. Vol. 47. P. 59 – 66.

17. *Полубенцева Е.Н.* Ревматические клапанные поражения сердца (механизмы формирования, ранняя эволюция, дифференциальный диагноз) // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М. 1995. 26 с.

18. *Li Y., Pan Z.* Enterovirus replication in valvular tissue from patients with chronic rheumatic heart disease. *European. Heart Journal*. 2002. Vol. 89. P. A 41.

19. *Musser J., Smoot J. C. et al.* Genome sequence and comparative microarray analysis of serotype M 18 group A Streptococcus strains associated with acute rheumatic fever outbreaks. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002. Apr; Vol. 99. P. 4668.

Summary

In article the modern literary data on a role of viruses Coxsackie in pathogenesis of chronic rheumatic illness of heart are resulted. The further research of this problem will allow to understand more deeply the mechanism of development of disease, and also to develop new approaches to treatment.

Резюме

Мақалада қазіргі кездегі созылмалы жүрек аруының патогенезіндегі Коксаки вирусының ролі туралы әдеби мәліметтер берілген. Бұл мәселенің алдағы зерттеулер арудың даму механизімін тереңрек түсінуге және емдеудің жаңа тәсілдерін қолдануға мүмкіндік береді.