

УДК 616.12+616.988.23-078

© А. С. Прилуцкий, Ю. И. Жданюк, Д. А. Лесниченко, Г. Ю. Веклов, 2010.

ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНА G В ДИАГНОСТИКЕ ПОРАЖЕНИЙ МИОКАРДА, ВЫЗВАННЫХ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

А. С. Прилуцкий, Ю. И. Жданюк, Д. А. Лесниченко, Г. Ю. Веклов

*Кафедра клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии (заведующий – профессор А.С. Прилуцкий)
Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького.*

MEANING OF IMMUNOGLOBULIN G DETERMINATION IN THE DIAGNOSTICS OF MYOCARDIAL DISORDERS CAUSED BY ENTEROVIRAL INFECTION

A.S. Prilutsky, Yu.I. Zhdanyuk, D.A. Lesnichenko, G.Yu. Veklov

SUMMARY

104 patients (68 men and 36 women) with arrhythmias were studied for investigation of levels of immunoglobulin G antibodies to enterovirus by immunoenzyme assay. 48 (46,2%) patients had significant ($P < 0,001$) increased immunoglobulin G antibodies. Immunoglobulin G antibodies level raise correlated to the severity of clinical symptoms. Immunoglobulin G to enterovirus must be investigated for diagnostics of myocardial disorders caused by enteroviruses.

ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ ІМУНОГЛОБУЛІНУ G В ДІАГНОСТИЦІ УШКОДЖЕНЬ МІОКАРДА, ВИКЛИКАНИХ ЕНТЕРОВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ.

О. С. Прилуцкий, Ю. І. Жданюк, Д.О. Лесніченко, Г. Ю. Веклов

РЕЗЮМЕ

У 104 хворих (68 чоловіків і 36 жінок) різними порушеннями ритму та провідності були визначені рівні імуноглобуліну G до ентеровірусу імуноферментним методом. 48 (46,2%) хворих мали значимий і достовірно ($P < 0,001$) підвищений рівень імуноглобуліну G антитіл. Підвищення імуноглобуліну G до ентеровірусу корелювало з тяжкістю клінічного перебігу. Імуноглобулін G до ентеровірусу необхідно визначати для діагностики ушкоджень міокарда, викликаних кардіотропними ентеровірусами.

Ключевые слова: энтеровирус, поражение миокарда, диагностика, иммуноглобулин G.

Группа энтеровирусов (ЭВ) включает более 80 видов вирусов, из которых свыше 60 способны персистировать в организме человека, вызывая поражение различных органов и систем. Наиболее часто поражаются центральная и периферическая нервная система, органы дыхания, пищеварения, сердце [1, 2]. Такое многообразие клинических проявлений энтеровирусной инфекции (ЭВИ) обусловлено тропностью различных видов ЭВ к определенным клеткам внутренних органов, в которых они могут длительное время находиться и вызывать тяжелые повреждения вплоть до некроза [2, 3].

Поражение сердца вызывают ЭВ Коксаки и ЭКхо (ЭКХЭ), обладающие кардиотропностью и способные поражать кардиомиоциты, эндотелий эндокарда, клетки перикарда [4, 5, 6]. Наиболее кардиотропны ЭВ Коксаки В2 и В3, персистирующие преимущественно в кардиомиоцитах и вызывающие повреждение сократительного миокарда и проводящей системы [4, 5, 6, 7, 8].

Учитывая вышеизложенное, очевидна необходимость ранней диагностики ЭВИ не только для верификации заболевания, но и для своевременного назначения противовирусной терапии и предупреждения тяжелых осложнений. Ранняя диагностика ЭВИ была крайне затруднена из-за отсутствия доступных тест-систем для быстрого и точного иммуноферментного анализа, а культуральный и вирусологический методы были трудоемки и давали отсроченный результат. Идентификация ЭВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для диагностики генеза кардиальной патологии крайне затруднена, так как концентрация ЭВ в периферической крови очень низкая и подчас недостаточная для детекции, а прижизненное определение ЭВ в миокарде требует проведения эндомиокардиальной биопсии, что возможно только с условиях специализированных кардиохирургических центров [9, 10].

Возможности диагностики ЭВИ существенно изменились после создания отечественных тест-систем для иммуноферментного метода определения специфических антител против ЭВКЭ. Определение специфического иммуноглобулина М (Ig М), – маркера острой фазы воспаления – позволяет диагнос-

тировать заболевание, но и для своевременного назначения противовирусной терапии и предупреждения тяжелых осложнений. Ранняя диагностика ЭВИ была крайне затруднена из-за отсутствия доступных тест-систем для быстрого и точного иммуноферментного анализа, а культуральный и вирусологический методы были трудоемки и давали отсроченный результат. Идентификация ЭВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для диагностики генеза кардиальной патологии крайне затруднена, так как концентрация ЭВ в периферической крови очень низкая и подчас недостаточная для детекции, а прижизненное определение ЭВ в миокарде требует проведения эндомиокардиальной биопсии, что возможно только с условиях специализированных кардиохирургических центров [9, 10].

тировать острый миокардит, вызванный ЭВИ [11]. Определение иммуноглобулина G (Ig G) может дать возможность ретроспективно установить факт перенесенной ЭВИ или подтвердить наличие непрерывной персистенции ЭВ по динамике нарастания уровня Ig G.

Цель исследования - изучить уровень специфического Ig G к ЭВКЭ у больных с явлениями кардиальной патологии вследствие перенесенной ЭВИ и установить зависимость тяжести клинического течения от уровня Ig G к ЭВКЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 104 больных (68 мужчин и 36 женщин), находившихся на стационарном лечении в кар-

диологическом отделении по поводу различных нарушений сердечного ритма и проводимости. Срок давности заболевания – от 3 месяцев до 4 лет. Больные с сердечной недостаточностью в исследование не включались, так как симптомы сердечной недостаточности при латентном течении слабо выражены, их трудно оценить количественно и использовать при статистической обработке полученных результатов.

Кроме госпитального периода, при оценке тяжести течения заболевания учитывались данные амбулаторной карты и результаты наблюдения в течение года после выписки из стационара. Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение исследованных больных по полу и возрасту

| Возраст, лет | Мужчины | Женщины |
|--------------|---------|---------|
| 21-30 | 12 | 7 |
| 31-40 | 19 | 10 |
| 41-50 | 23 | 11 |
| 51-60 | 14 | 8 |

Для исследования были отобраны пациенты без сопутствующих заболеваний, которые могли бы спровоцировать кардиальную патологию. Больным был проведен полный комплекс функциональных исследований, который включал следующие методы: электрокардиографию, эхокардиографию, холтеровский мониторинг, велоэргометрию. Также больным были

проведены общеклинические и биохимические лабораторные исследования для уточнения генеза патологии:

- общеклинические анализы крови и мочи,
- биохимические исследования крови, включая определение АЛТ и АСТ,
- исследования для диагностики ревматизма: -

Таблица 2

Частота нарушений ритма и проводимости у больных

| Нарушения ритма и проводимости | Количество больных | % |
|--|--------------------|------|
| Постоянная форма мерцательной аритмии | 23 | 22,1 |
| Предсердная экстрасистолия | 21 | 20,2 |
| Пароксизмы мерцательной аритмии | 16 | 15,4 |
| Левожелудочковая экстрасистолия | 11 | 10,6 |
| Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия | 8 | 7,7 |
| Трепетание предсердий | 6 | 5,8 |
| Правожелудочковая экстрасистолия | 5 | 4,8 |
| Пароксизмальная желудочковая тахикардия | 4 | 3,8 |
| Политопная желудочковая экстрасистолия | 3 | 2,9 |
| Миграция водителя ритма | 3 | 2,9 |
| Желудочковая бигеминия | 2 | 1,9 |
| Парасистолия | 2 | 1,9 |

- определение циркулирующих иммунных комплексов, АСЛ-О, С-реактивный протеин, ревмофактор,
- исследования гормонов щитовидной железы и антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе для исключения патологии щитовидной железы,
- исследования для исключения острого коронарного синдрома: определение креатинфосфокиназы, тропониновый тест.

В результате проведенных исследований у пациентов были исключены аутоиммунные заболевания, кардиомиопатии, ревматизм, тиреотоксикоз, острое нарушение коронарного кровообращения и другие возможные причины повреждения миокарда и развития миокардиальной дисфункции.

Частота нарушений ритма и проводимости у больных представлена таблице 2. Учитывая, что возможной причиной повреждения миокарда с развитием нарушений ритма и проводимости могла быть перенесенная ЭВИ, больным было проведено исследование содержания в крови антител Ig G к ЭВКЭ. Исследование проводилось иммуноферментным методом с применением тест-систем производства ООО «Укрмед Дон» (г. Донецк), сертифицированных в Украине (свидетельство о государственной регист-

рации № 6113/2007 от 15.02.2007). В качестве нормы использовались результаты исследования 40 здоровых доноров.

Проверка характера распределения полученных данных с помощью критерия W Шапиро-Уилка выявила нормальное распределение вариационного ряда. В связи с этим статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением пакета прикладных программ «MedStat» с использованием параметрических критериев [12].

Рассчитывались средние значения, ошибка среднего, проводилась проверка значимости линейной корреляционной связи для выборок с вычислением коэффициента корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований установлено, что уровень антител класса Ig G к ЭВКЭ был повышен в сравнении с показателями здоровых лиц у 48 из 104 обследованных пациентов, что составило 46,2 % всей обследованной группы. При этом повышение Ig G к ЭВКЭ в группе больных с нарушениями ритма и проводимости было выраженным и статистически достоверным (Таблица 3).

Таблица 3

Уровень Ig G антител к ЭВКЭ у больных исследуемой группы

| Обследованные | Количество | Содержание Ig G антител к ЭВКЭ, у.е. |
|---------------|------------|--------------------------------------|
| Здоровые | 40 | 4,4 ± 1,8 |
| Больные | 48 | 20,2 ± 1,4* |

Примечание: * - $P < 0,001$ при сравнении обследованных пациентов и здоровых лиц.

По тяжести клинического течения больные с повышенным уровнем Ig G антител к ЭВКЭ были распределены на 3 группы с оценкой состояния в баллах от 1 до 3 и градацией соответственно степени тяжести: - 1 группа включала 16 человек (7 мужчин и 9 женщин) с доброкачественным течением и регрессией симптомов заболевания под влиянием проведенного лечения. Купирование аритмии было достигнуто применением только одного антиаритмического препарата, эффект лечения стойкий и продолжительный, что подтверждено результатами контрольного холтеровского мониторинга. Клиническое течение оценено в 1 балл тяжести.

- 2 группа включала 19 человек (8 мужчин и 11 женщин) с относительно стабильным течением заболевания, рецидивами ухудшения состояния до 2 раз в год, при этом эпизоды ухудшения состояния не требовали госпитализации и купировались в амбулаторном порядке путем повышения дозы или замены антиаритмического препарата. Контроль эффективности проводимой терапии осуществлялся посредством холтеровского мониторинга. Тяжесть клинического течения составляла 2 балла.

- 3 группа больных состояла из 13 человек (7 мужчин и 6 женщин) с тяжелым прогрессирующим течением, неэффективностью монотерапии, что требовало комбинации антиаритмических и других кардиотропных препаратов для купирования состояния, рецидивы ухудшения состояния – от 2 до 4 раз в год, которые требовали внеплановой госпитализации и лечения в условиях стационара. Лечение контролировалось холтеровским мониторингом в стационарных и амбулаторных условиях. Тяжесть клинического течения оценена в 3 балла.

При анализе содержания Ig G антител к ЭВКЭ отмечена значительная и статистически достоверная разница их уровня среди больных 3 групп. Результаты исследования Ig G антител к ЭВКЭ в выделенных группах представлены в таблице 4.

При расчете корреляции между тяжестью клинического течения и уровнем Ig G антител к ЭВКЭ установлено наличие линейной корреляционной связи $R = 0,877$ на уровне значимости $P < 0,001$.

Такая тесная корреляционная связь свидетельствует о прямой зависимости между повышением уровня Ig G антител к ЭВКЭ и тяжестью клиническо-

го течения кардиальной патологии у больных с перенесенной ЭВИ.

Таблица 4

Уровень Ig G антител к ЭВКЭ среди больных 3 групп

| Группы больных | Количество | Содержание Ig G антител к ЭВКЭ, у.е. |
|----------------|------------|--------------------------------------|
| 1-я группа | 16 | 11,2 ± 0,4 |
| 2-я группа | 19 | 19,0 ± 0,9* |
| 3-я группа | 13 | 33,2 ± 2,0** |

Учитывая, что продукция и накопление Ig G происходит соответственно активности и продолжительности воспалительной реакции, можно полагать, что уровень Ig G антител к ЭВКЭ отражает активность и длительность перенесенной ЭВИ. Таким образом, тяжесть течения кардиальной патологии может быть обусловлена интенсивностью персистенции кардиотропных ЭВ и вызванного ими поражения миокарда с развитием воспаления.

ВЫВОДЫ

1. У 46,2 % обследованных больных с кардиальной патологией выявлены повышенные уровни Ig G антител к ЭВКЭ.

2. Повышение уровня Ig G антител к ЭВКЭ коррелировало с тяжестью клинического течения кардиальной патологии, вызванной ЭВИ.

3. Целесообразно исследовать Ig G антитела к ЭВКЭ для диагностики генеза кардиальной патологии, оценивать их динамику в процессе терапии и диспансерного наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарев Л.С. Энтеровирусные инфекции (клинические проявления, лабораторная диагностика, терапия)/Л.С.Бондарев//Лікування та діагностика. – 2001. - № 2. – С. 46-50.

2. Задорожна В.І. Сучасні проблеми ентеровірусних інфекцій/В.І. Задорожна, В.І. Бондаренко//Сучасні інфекції. – 2001. - № 2. – С. 47-51.

3. Лабораторная диагностика энтеровирусных инфекций сердца/Т.В.Амвросьева, Н.В.Поклонская, О.В.Дьяконова [и др.]/Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2004. – № 3. – С. 58-62.

4. Coxsackie B viruses and human heart disease/С. Baboonian, M.J.Davies, J.C.Booth [et al.] In: S. Tracy, Chapman N.M., Mahy B.W.J., eds. The coxsackie B viruses. - Berlin: Springer-Verlag, 1997. - P. 31-52.

5. Characterization of coxsackie B virus RNA in myocardium from patients with dilated cardiomyopathy by nucleotide sequencing of reverse transcription-nested polymerase chain reaction products/L.C.Archard, M.A.Khan, B.A.Soteriou [et al.]/Hum. Pathol. - 1998. - Vol. 29. - P. 578-584.

6. Direct myocardial injury by enterovirus: a central role in the evolution of murine myocarditis/B.M.McManus, L.N.Chow, J.E.Wilson [et al.]/Clin. Immunol. Immunopathol. - 1993. - Vol. 68. - P. 159-169.

7. Ongoing enterovirus-induced myocarditis is associated with persistent heart muscle infection: quantitative analysis of virus replication, tissue damage and inflammation/K.Klingel, A.Hohendl, M.Carm [et al.]/Proc. Natl. Med. Sci. - 1992. - Vol. 89. - P. 314-318.

8. Huber S.A. Coxsackievirus-induced myocarditis is depend on distinct immunopathogenetic responses in different strains of mice/S.A.Huber//Lab. Invest. – 1997. – Vol. 76, № 5. – P. 691 – 701.

9. Detection of enteroviral ribonucleic acid in myocardial biopsies from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy by polymerase chain reaction/A.Schwaiger, F.Umlauf, K.Weyrer [et al.]/Am. Heart J. – 1993, - Vol. 126. - P.406-410.

10. Detection of coxsackievirus B3 in myocardial tissues by the polymerase chain reaction/L.M.Weiss, L.A.Movahed, M.E.Billingham [et al.]/Am. J. Pathol.- 1991. - Vol. 138. - P. 497-503.

11. A molecular and serologic evaluation of enteroviral involvement in human myocarditis/S.Tracy, N. Chapman, B.M.McManus [et al.]/J. Mol. Cell. Cardiol. – 1990. - Vol. 22. - P. 403-414.

12. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat/Ю.Е.Лях, В.Г.Гурьянов, В.Н.Хоменко, О.А.Панченко – Д.: Папакица Е.К., 2006. – 214 с.