

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. Прилуцький, Ю. І. Жданюк, Д.О. Лесніченко, Г. Ю. Веклов**

#### РЕЗЮМЕ

У 104 хворих (68 чоловіків і 36 жінок) різними порушеннями ритму та провідимості 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.