

УДК 616.1 -097-005

В.Л. Воронель, В.Я. Плоткин, В.Ф. Павловский, Е.А. Мурина, З.А. Зарипова

ЭНТЕРОВИРУС И ОСТРЫЙ ПЕРИОД ИНФАРКТА МИОКАРДА. СООБЩЕНИЕ 2

С.-Петербургский государственный университет, медицинский факультет Лаборатория информационных технологий клинической биофизики СПИИРАН Научно-исследовательский институт детских инфекций Городская клиническая больница Святого Георгия

Энтеровирусная инфекция может играть существенную роль в развитии атеросклероза и инфаркта миокарда (ИМ) [1-5]. Антитела к энтеровирусам (КоксакиВ) были обнаружены у ряда больных ИМ [1, 2, 6-9]. При этом одни авторы указывали на причинно-следственную связь между энтеровирусом и развитием острого коронарного эпизода [5], в то время как другие не подтверждали ее [7, 8]. Так, в большом эпидемиологическом исследовании [3] с определением антител к вновь обнаруженному антигену, общему для энтеровирусов (EVA), у 12 155 человек в возрасте от 25 до 64 лет было показано, что антитела к EVA достоверно сочетались с риском ИМ у мужчин. В группе мужчин с ИМ уровень антител к EVA был достоверно выше по сравнению с контролем. Высокий уровень антител к EVA у мужчин достоверно коррелировал с повышенным риском ИМ в возрасте от 25 до 49 лет. Наряду с этим в кардиомиоцитах ряда больных ИМ была показана индукция вновь выявленных единых рецепторов для вирусов Коксаки и аденовирусов (CAR), с помощью которых энтеровирусы проникали в клетку-мишень [11-13]. Однако ассоциации между антителами к EVA и ИМ не были найдены ни в одном исследовании [14]. Н.Н. Кипшидзе с соавт. [15] 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 высокие титры антител (1 : 128) или четырехкратное 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). В то же время практически не изучен вопрос о роли энтеровирусов в развитии осложнений ИМ.

Цель настоящей работы — определить возможную роль энтеровирусной инфекции в остром периоде ИМ и развитии его осложнений.

Методы исследования. Антигены энтеровирусов определялись у 93 больных ИМ в первые дни пребывания в реанимационном отделении. Средний возраст пациентов составлял 68,6±11,4 лет. Среди больных было 51 (54,8%) женщина и 42 (45,2%) мужчины. Все больные были разделены на 5 групп (табл. 1). Первая группа состояла из 33 (35,5%) пациентов с неосложненным течением ИМ, среди которых было 15 женщин (45,5%) и 18 мужчин (54,5%). Во вторую группу вошли 16 (17,2%) больных ИМ, осложненным отеком легких. Распределение по полу было

© В.Л. Воронель, В.Я. Плоткин, В.Ф. Павловский, Е.А. Мурина, З.А. Зарипова, 2006

одинаковым — по 8 человек (по 50%). В третьей группе было 14 пациентов (15,1%) с ИМ, умерших от кардиогенного шока; среди них семь женщин и семь мужчин (по 50%). К четвертой группе был отнесен 21 пациент (22,6%) с ИМ с разрывом миокарда; среди них женщин — 16 (76,2%), мужчин — 5 (23,8%). Пятая группа представлена 9 пациентами (9,7%) с ИМ с нарушениями ритма и проводимости; 5 женщин (55,6%) и 4 мужчин (44,4%). Отмечались следующие нарушения ритма: фибрилляция желудочков, наджелудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий и атриовентрикулярная блокада 2-й и 3-й степени по два случая и желудочковая тахикардия у одного больного.

У всех пациентов прижизненно проводилось исследование периферической крови на антигены энтеровирусов. В случае летального исхода в образцах ткани сердца 35 пациентов определяли уровень вирусных антигенов в трех зонах ИМ: интактной, инфаркта и разрыва.

Для идентификации различных типов энтеровирусов вирусного возбудителя (Коксаки В1, В2, В3, Вi, В5; ЕСНО 1-32; Энтеро 68-71) была использована модифицированная реакция связывания комплемента [16], позволяющая с помощью стандартных диагностических антител к различным серотипам энтеровирусов определить антигены вирусов в крови больных ИМ с наличием энтеровирусной инфекцией и констатировать содержание вируса в исследуемых биологических материалах. Величину выявляемого антигена выражали в относительных единицах, представляющих собой относительное количество вирусов (ОКВ) в образцах крови или ткани по отношению к контрольным пробам, не содержащим исследуемого материала. Диагностическими считались титры антигенов более 0,25 отн. ед.

Для статистического анализа результатов использовался стандартный тест «с» и точный критерий Фишера. В тексте и таблицах приводятся средние показатели в виде $M \pm S'D$.

Результаты исследования. Энтеровирусные антигены прижизненно выявлены (табл. 1) в крови у 44 (47,3%) из 93 пациентов ИМ: у 12 из 33 больных с неосложненным ИМ (12,9%) и 32 из 60 пациентов с осложненным ИМ (34,4%). В целом в группе больных с осложненным ИМ антигены энтеровирусов встречались 2,6 раза чаще, чем у пациентов с неосложненным ИМ, однако полученная разница статистически была незначима. Частота антигенемии по группам больных ИМ представлена в табл. 2. При неосложненном течении ИМ антигены энтеровирусов отмечались в крови 12 из 33 пациентов (36,4%). У больных с осложненным течением ИМ антигены энтеровирусов были обнаружены у 32 из 60 больных (53,3%) в том числе при отеке легкого у 6 из 16 пациентов (37,5%), при кардиогенном шоке у 9 из 14 больных (64,3%), при разрыве миокарда у 11 из 21 пациента (52,4%), при нарушениях ритма и проводимости у 6 из 9 больных (66,7%).

Таблица 1

Распределение больных по группам и частота выявления антигенов энтеровирусов в крови

Группы больных с инфарктом миокарда	n	Число серопозитивных пациентов
Неосложненным	33 (35,5%)	12(12,9%)
Осложненным:	60 (64,5%)	32 (34,4%)
отеком легкого	16(17,2%)	6 (6,45%)
кардиогенным шоком	14(15,0%)	9 (9,7)
разрывом миокарда	21 (22,6%)	11 (11,8%)
аритмиями	9 (9,7%)	6 (6,45%)
Всего	93(100)	44 ^4Tj3^

Частота выявления и относительное количество энтеровирусов в крови по группам больных ($M \pm SD$)

Группы больных с инфарктом миокарда	Число серопозитивных пациентов	ОКВ, отн. ед.
Неосложненным	12(36,4%)	0,32±0,10
Осложненным:	32 (53,3%)	0,41±0,13
отеком легкого	6 (37,5%)	0,33±0,07
кардиогенным шоком	9 (64,3%)	0,52±0,11
разрывом миокарда	11 (52,4%)	0,42±0,13
кардиогенным шоком и разрывом	20 (57,1%)	0,46±0,13
аритмиями	6 (66,7%)	0,29±0,12
Всего	44	0,38±0,13

Примечание. ОКВ — относительное количество энтеровирусов.

Таблица 2

Частота выявления антигенов энтеровируса в крови больных ИМ, осложненным кардиогенным шоком, разрывом миокарда и нарушениями ритма и проводимости, хотя и была выше значений аналогичных показателей пациентов с неосложненным течением ИМ и больных ИМ с отеком легкого, но статистически была недостоверной. Наиболее часто выделялись антигены вирусов Коксаки, ЕСНО и Энтеро. Антигены вирусов Коксаки В5 определены в 27 случаях (61,4%), антигены вирусов группы ЕСНО — в 14 случаях (31,8%), антигены вирусов Энтеро в трех случаях (6,8%) (табл. 3). При количественном определении антигенов энтеровирусов в периферической крови относительное количество вирусов (ОКВ) в среднем по всей группе больных ИМ составляло 0,38±0,13 отн. ед. (табл. 2).

Таблица 3

Частота выявления различных серотипов антигенов энтеровирусов в крови больных

Вирус	Серотип	Число серопозитивных пациентов
Коксаки	В5	27 (61,4%)
ЕСНО	6	7(15,9%)
	11	1 (2,3%)
	30	6(13,6)
Энтеро	68	2 (4,5%)
	69	1 (2,3%)
Всего		44 (100%)

Наиболее высокое ОКВ в периферической крови выявлялось у пациентов с осложненным ИМ в целом и у больных с ИМ, осложненным кардиогенным шоком и разрывом миокарда, а наименьшее ОКВ — у больных с неосложненным ИМ и с ИМ, осложненным нарушениями ритма и проводимости (табл. 2). В группах пациентов с неосложненным ИМ и с ИМ, осложненным отеком легкого, разрывом миокарда и нарушениями ритма и проводимости, ОКВ достоверно не различались. В крови пациентов с ИМ, осложненным кардиогенным шоком и разрывом миокарда ОКВ также статистически не различались. В то же время наблюдались достоверно более высокие показатели ОКВ в периферической крови больных ИМ, осложненным кардиогенным шоком по сравнению с пациентами с неосложненным ИМ ($Q_j < 0,01$) и с ИМ, осложненным отеком легких ($Q_j < 0,01$) и нарушениями ритма и проводимости ($Q_j < 0,01$). Частота антигемии и ОКВ 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 и ИМ, осложненным отеком и нарушениями ритма и проводимости (табл. 2).

При статистической обработке оказалось, что ОКВ в крови больных объединенной группы было значимо выше, чем у больных с неосложненным ИМ и с ИМ, осложненным отеком легкого. В группе больных с ИМ, осложненным нарушениями ритма и проводимости, ОКВ было достоверно ниже аналогичных показателей у больных с ИМ, осложненным кардиогенным шоком, в то время как частота выявления антигенов в крови была примерно одинаковой.

В группах с фатальными осложнениями (35 пациентов) — кардиогенный шок и разрыв миокарда — проводился забор секционного материала ткани миокарда с определением ОКВ отдельно по зонам (табл. 4). При этом антигены энтеровирусов были обнаружены у 20 из 35 пациентов (57,1% случаев).

Таблица 4

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

Зоны миокарда	Кардиогенный шок, n = 9	Разрыв миокарда, n = 11	P
Некроза Интактная	0,65±0,13 0,44±0,08	0,52±0,14 0,30±0,10	>0,05 p < 0,01
P	p < 0,01	p < 0,01	

Следует отметить, что у пациентов с ИМ, умерших от кардиогенного шока и разрыва миокарда, наблюдались достоверно более высокие ОКВ в зонах некроза по сравнению с ОКВ в интактных зонах ($Q_j < 0,01$ и $p < 0,01$, соответственно). Наряду с этим ОКВ в интактных зонах при кардиогенном шоке было более высоким, чем у пациентов, умерших от разрыва миокарда.

Подчеркнем, что антигены вируса в ткани миокарда пациентов, умерших от кардиогенного шока или разрыва миокарда, посмертно выделялись в 100% случаев, если антигены энтеровируса у них определялись в периферической крови прижизненно. Обсуждение результатов. В настоящей работе для идентификации вирусного возбудителя была использована оригинальная модифицированная реакция связывания комплемента, которая позволила определить антигены различных серотипов энтеровирусов в крови у 44 из 93 больных ИМ и констатировать посмертно содержание ОКВ в ткани сердца 20 из 35 пациентов (57,1%) с осложненным ИМ. Антигены энтеровирусов выявлены нами в крови 47,3% больных ИМ, что превышает колебания частоты обнаружения антител к энтеровирусам (от 9 до 26%) в крови больных с ИМ, полученные другими исследователями [6, 7, 15, 17]. Однако при разделении больных в зависимости от тяжести течения ИМ частота выявления антигенов энтеровируса составляла 12,9% у пациентов с неосложненным ИМ и 34,4% у больных с осложненным ИМ. Кроме того, наша группа больных не была случайной выборкой, в ней было увеличено число пациентов с фатальными осложнениями ИМ, частота которых среди больных ИМ не так велика. С нашей точки зрения для более точной сравнительной оценки данных следовало определять частоту выявления антигенов энтеровируса не в целом, а внутри каждой группы больных ИМ с различным течением заболевания. С этой целью все больные были разделены на две группы: неосложненный ИМ, осложненный ИМ; и четыре подгруппы: ИМ, осложненный отеком легкого, кардиогенным шоком, разрывом миокарда и нарушениями ритма и проводимости. При этом оказалось, что по сравнению с данными больных с неосложненным ИМ частота выявления антигенов энтеровирусов в крови больных по группам также была выше у больных с такими осложнениями ИМ, как кардиогенный шок (64,3%), разрыв (52,4%) и нарушения ритма и проводимости (66,7%). Однако различия эти были статистически недостоверными, возможно, в связи с малым числом наблюдений. Частота определения антигенов энтеровирусов в группе с отеком легкого также не отличалась от показателей пациентов с неосложненным течением ИМ и больных с кардиогенным шоком.

У больных с ИМ, осложненным кардиогенным шоком, ОКВ значимо превышало ОКВ у больных с неосложненным ИМ и с ИМ, осложненным отеком легкого, но не отличалось от данных у больных с ИМ, осложненным разрывом сердца. При объединении групп больных с ИМ, осложненных кардиогенным шоком и разрывом миокарда оказалось, что ОКВ в крови больных с ИМ объединенной группы было достоверно выше, чем у больных с неосложненным ИМ ($Q_j < 0,05$) и ИМ, осложненным отеком легкого ($Q_j < 0,05$). На основании этих данных можно было предположить, что у больных с ИМ при наличии вирусемии увеличение ОКВ вышеопределенного предела способствует (или вызывает) значительное повреждение ткани миокарда, что может привести к кардиогенному шоку или разрыву миокарда. В определенной степени это предположение подтвердилось результатами исследования ОКВ в ткани миокарда. Оказалось, что ОКВ в миокарде пациентов, умерших от кардиогенного шока и/или разрыва миокарда, было достоверно выше в зонах некроза по сравнению с интактными зонами миокарда.

Среди различных серотипов, исследованных нами антигенов энтеровирусов, наиболее часто выделялись вирусы Коксаки группы B5, что согласуется с данными литературы [15].

Таким образом, в настоящем исследовании было показано, что энтеровирусная инфекция присутствует в крови 12,9% больных с неосложненным и 34,4% с осложненным ИМ и в 57,1% проб миокарда пациентов, умерших от кардиогенного шока или разрыва миокарда. Относительное количество вируса в крови объединенной группы больных с ИМ, осложненным кардиогенным шоком или разрывом миокарда, было достоверно выше аналогичных показателей пациентов неосложненным с ИМ и с ИМ, осложненным отеком легкого. В зонах некроза миокарда пациентов ИМ, умерших от кардиогенного шока и/или разрыва миокарда, ОКВ значимо превышало ОКВ в неповрежденных зонах миокарда.

Summary

Plotkin V.Y., Pavlovsky V.F., Murina E.A., Vashkinel V.L., Zaripova Z.A. *Enterovirus and acute phase of myocardial infarction. Report 2.*

The aim was to evaluate a possible role of enterovirus (EV) infections (Coxsackie, ECHO, Enterovirus) in the acute phase of the myocardial infarction (MI). Detection of enterovirus antigens (EVA) and relative quantity of EVA were examined in blood of patients suffering from uncomplicated (33 patients) myocardial infarction (MI) and MI patients complicated (60 patients) by pulmonary oedema (16 patients) cardiogenic shock (14 patients) and/or heart rupture (21 patients), arrhythmia (9 patients), and 35 postmortem heart tissues samples of patients dying from cardiogenic shock and/or heart rupture. EVA were detected in blood of 12,8% uncomplicated MI patients and 34,4% complicated MI patients. Relative quantity of EVA were significantly higher in the group of patients complicated by cardiogenic shock and heart rupture ($0,46 \pm 0,13$ units) than in uncomplicated MI patients ($0,32 \pm 0,10$ units) and MI patients complicated by pulmonary oedema ($0,33 \pm 0,07$ units). Relative quantity of EVA in necrosis zones of the heart samples patients dying from cardiogenic shock ($0,65 \pm 0,13$ units) and/or heart rupture ($0,52 \pm 0,14$ units) were significantly higher than relative quantity of EVA in normal heart tissues ($0,44 \pm 0,08$ и $0,30 \pm 0,10$ units). Thus enterovirus infections can take part in pathogenesis of MI and promote cardiogenic shock and heart rupture.

Keywords- Enterovirus, myocardial infarction, complications, cardiogenic shock, heart rupture.

Литература

1. Wood J.D., Nimmo M.J., Mackay-Scollay E.M. Acute transmural myocardial infarction associated with active coxsackie virus B infection // *Am. Heart J.* 1975. Vol. 89. P. 283-287.
2. Nicholls A.C., Thomas M. Coxsackie virus infection in acute myocardial infarction // *Lancet*. 1977. Vol. 1. P. 883-884.
3. Roivainen M., Alfthan G., Jousilahti P. et al. Enterovirus infections as a possible risk factor for myocardial infarction // *Circulation*. 1998. Vol. 98. P. 2534-2537.
4. Reunanen A., Roivainen M., Kleemola M. et al. Enterovirus, mycoplasma and infections as predictors for myocardial infarction // *J. Intern. Med.* 2002. Vol. 252. P. 421-429.
5. Павловский Н.Ф., Плоткин В.Я., Домашенко А.А. и др. Роль энтеровирусной инфекции в остром периоде инфаркта миокарда // Современная многопрофильная клиническая больница. 135 лет больницы Святого Георгия (1870- 2005). СПб., 2005. С. 126
6. Nikoskelainen J., Kalliomaki J.L., Lapinleimu K. Coxsackie B virus antibodies in myocardial infarction // *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.* 1987. Vol. 31(3). P. 251-257.
7. Wood S.F., Rogen A.S., Bell E J., Grist N.R. Role of coxsackie B viruses in myocardial infarction // *Br. Heart J.* 1978. V.40. P.523-525.
8. Griffiths P.D., Hannington G., Booth J.C. Coxsackie B virus infections and myocardial infarction // *Lancet*. 1980. Vol. 1. P. 1387-1389.
9. Hannington G., Booth J.C., Bowes R.J., Stern H. Coxsackie B virus-specific, IgM antibody and myocardial infarction // *J. Med. Microbiol.* 1986. Vol. 21(4). P. 287-291.
10. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use // *Circulation*. 1996. Vol. 93. P. 1043-1065.
11. Bergelson J., Cunningham J., Droguett G. et al. Isolation of a common receptor for coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5 // *Science*. 1997. Vol. 275. P. 1320-1323.
12. Tomko R., Xu R., Philipson L. HCAR and MCAR: the human and mouse cellular receptors for subgroup C adenoviruses and group B coxsackieviruses // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997. Vol. 94. P. 3352-3356.
13. Fechner H., Noutsias M., Tschoepe C. et al. Induction of Coxsackievirus-Adenovirus-Receptor Expression During Myocardial Tissue Formation and Remodeling. Identification of a Cell-to-Cell Contact-Dependent Regulatory Mechanism // *Circulation*. 2003. Vol. 107. P. 876-891.
14. Nikoskelainen J., Kalliomaki J.L., Lapinleimu K. et al. Coxsackie B virus antibodies in myocardial infarction // *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.* 1987. Vol. 31(3). P. 251-257.
15. Кипишидзе Н.Н., Чапидзе Г.Э., Лапидус М.М. Особенности течения инфаркта миокарда у больных, перенесших вирусную инфекцию // *Врачеб. дело*. 1992. № 8. С. 3133.
16. Мурина Е.Л. Способ иммунологической экспресс-диагностики энтеровирусных инфекций. Патент № 2034025, 1995.
17. O'Neill D., McArthur J.D., Kennedy J.A., Clements G. Coxsackie B virus infection in coronary care unit patients // *J. Clin. Path.* 1983. Vol. 36. N 6. P. 658-661.

Статья поступила в редакцию 27 октября 2006 г.