

УДК 661.1-097-005

В.Я. Плоткин, В.Ф. Павловский, Е.А. Мурина, З.А. Заринова

ЭНТЕРОВИРУС И ОЦЕНКА ВАРИАбельНОСТИ Сердечного РИТМА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА. Сообщение 1

Энтеровирусная инфекция распространена повсеместно. Практически каждый человек в своей жизни сталкивается с теми или иными серотипами энтеровирусов. Наибольшее клиническое значение имеют вирусы Коксаки и ЕСНО. Обладая тропизмом к нервной ткани, вирусы могут вызывать поражение центральной нервной системы (ЦНС) с персистенцией и размножением преимущественно в диэнцефальной зоне, чему способствует повышенная проницаемость сосудов гипоталамической области [1]. Принимая во внимание участие диэнцефальных структур мозга в регуляции сердечной деятельности, не исключено влияние энтеровирусной инфекции на вариабельность ритма сердца. Наряду с этим в кардиомиоцитах человека недавно были выявлены единые рецепторы для вирусов Коксаки и аденовирусов (CAR), с помощью которых энтеровирусы проникают в клетку-мишень [2–6]. Следует отметить, что индукция CAR-рецепторов происходит не только при миокардитах и дилатационной кардиомиопатии, но и при инфаркте миокарда [4]. Наличие CAR свидетельствует о тропизме энтеровирусов к ткани сердца и возможности персистенции вирусов в миокарде с последующим влиянием на развитие и течение патологического процесса в сердце. Работы по изучению роли энтеровирусов при инфаркте миокарда (ИМ) немногочисленны, основное внимание в них уделяется способности вирусов провоцировать коронарное событие [7–13]. В то же время в доступной нам литературе мы не нашли верификации энтеровирусов в крови и ткани сердца при таких осложнениях ИМ, как кардиогенный шок и разрыв миокарда.

Цель настоящей работы — определение энтеровирусной инфекции при ИМ, осложненном кардиогенным шоком и/или разрывом сердца, и оценка влияния энтеровирусной инфекции на вариабельность сердечного ритма сердца (ВСР) в остром периоде ИМ.

Методы исследования. Антигены энтеровирусов определялись у 21 больного ИМ в первые дни пребывания в реанимационном отделении. Среди больных было 12 (57,1 %) женщин и 9 (42,9 %) мужчин. Средний возраст пациентов составлял $69,6 \pm 11,4$ лет. Группа больных была разделена на две подгруппы. В основную подгруппу (15 чел.) были включены больные ИМ, умершие от кардиогенного шока и/или разрыва миокарда. Вторая подгруппа (6 чел.) состояла из больных с неосложненным ИМ. Статистически значимых различий по возрасту в сравниваемых группах не было выявлено.

У всех пациентов прижизненно проводилось исследование периферической крови на антигены энтеровирусов. В случае летального исхода (12 случаев) в образцах ткани сердца определяли титр вирусных антигенов в трех зонах ИМ: интактной, инфаркта и разрыва.

Для идентификации вирусного возбудителя (Коксаки В5, ЕСНО 6, Энтеро 69) была использована модифицированная реакция связывания комплемента [14], позволяющая с помощью стандартных диагностических антител к различным серотипам энтеровирусов определять наличие антигенов в крови у больных с энтеровирусной инфекцией и констатировать наличие вируса в исследуемых биологических материалах. Величину выявляемого антигена выражали в относительных единицах.

Вариабельность ритма сердца (ВРС) определялась у 45 больных с ИМ, 11 здоровых лиц (группа 1) и 11 пациентов без инфаркта миокарда с доказанной энтеровирусной инфекцией (группа 2). Из них было 46 (68,7 %) женщин и 21 (31,3 %) мужчин. Средний возраст составил $57,5 \pm 19,9$ лет. Статистически значимых различий по возрасту в сравниваемых группах не было выявлено. Все больные были разделены на две группы: 32 пациента с неосложненным ИМ (группа 3) и 13 больных с ИМ, осложненным сердечной недостаточностью II–III степени (по Killip; группа 4). Передняя (переднебоковая) локализация ИМ встречалась достоверно чаще, чем нижняя (задняя), как при неосложненном течении заболевания (65,6 % против 34,4 %), так и в случае осложнений (84,6 % против 15,4 %). Ввиду того что значения показателей ВРС при инфаркте передней (переднебоковой) и нижней (задней) стенки миокарда достоверно не различались, все ИМ объединялись в одну группу. В исследование не включали больных с нарушениями синоаурикулярной или атриовентрикулярной проводимости, отсутствием устойчивого синусового ритма (суправентрикулярные тахикардии, узловой ритм, частая экстрасистолия и экстрасистолия по типу аллоритмии), гипертермией (температура тела выше $38,0^{\circ}\text{C}$), с заболеваниями, существенно влияющими на прогноз и/или изменяющими ВРС (хроническим алкоголизмом, нарушениями функции щитовидной железы, анемией, тяжелой дыхательной и печеночно-почечной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, последствиями недавно перенесенного нарушения мозгового кровообращения).

Вариабельность ритма сердца оценивалась по соотношению низкочастотной и высокочастотной составляющей ритмограммы по методике В.Ф. Павловского и при помощи расчета $R-R$ -тренда, заложенного в электрокардиографе Autocardiner FCP – 2155 FUKUDA DENSHI (Япония). Перед каждой записью $R-R$ -трендов у всех пациентов фиксировалась обычная электрокардиограмма для исключения множественных экстрасистол и артефактов. Параллельно с регистрацией трендов проводилась визуальная оценка ритма на прикроватных мониторах. Для повышения точности и чистоты метода исключались нарушения ритма (пароксизмы мерцательной аритмии, частые экстрасистолы). $R-R$ -тренды регистрировались в течение 1–3 мин (50–300 кардиоциклов) в положении больного лежа на спине в состоянии бодрствования натошак или через 1,5–2 ч после еды, в утренние и дневные часы (с 9 до 16 ч) в первые сутки инфаркта миокарда (в основных группах) и в состоянии покоя в стандартных условиях (в контрольных группах). Дыхание больных было произвольным.

В основных группах определялись только значения временных показателей ВРС (табл. 1). В контрольных группах для выявления корреляций с временными показателями дополнительно оценивались спектральные характеристики ВРС. Значения индекса РМ, Боевского, отражающего степень централизации управления сердечным ритмом, рассчитывались по формуле $ИН = AM/2 \cdot \Delta X \cdot M$. Для статистического анализа результатов использовался стандартный « t »-тест.

Результаты исследования. Различные серотипы энтеровирусов выявлены в периферической крови у 13 (61,9 %) пациентов. В то же время встречаемость антигенов энтеровирусов у больных в остром периоде осложненного ИМ была выше (10 из 15 случаев; 66,7 %) по сравнению с неосложненным течением заболевания (3 из 6 случаев; 50 %). Наряду с этим частота антигенов энтеровирусов у больных ИМ с кардиогенным шоком (7 из 8 случаев; 87,5 %) была достоверно выше, чем у больных ИМ с разрывом сердца (3 из 7 случаев; 42,9 %). При исследовании 12 образцов ткани сердца больных ИМ, умер-

Таблица 1

Изучаемые показатели variability сердечного ритма

Показатель	Определение
HR , у/мин	Частота сердечных сокращений
$RRNN$, с	Средняя длительность интервалов $R-R$
$SDNN$, с	Стандартное (среднее квадратичное) отклонение интервалов $R-R$
ΔX , с	Вариационный размах – разность между длительностью наибольшего и наименьшего $R-R$ -интервалов
CV , %	Коэффициент вариации
Mo , с	Мода – наиболее часто встречающееся значение интервала $R-R$, соответствует максимуму высоты гистограммы
AMo , %	Амплитуда моды – число кардиоинтервалов, соответствующее значению моды, проценты
Индекс Р.М. Баевского, у. е.	Индекс напряжения регуляторных систем – отражает степень централизации управления сердечным ритмом

ших от кардиогенного шока и/или разрыва сердца, вирусные антигены обнаружены в 8 (66,7 %) случаях. В случаях ИМ, осложненных кардиогенным шоком, антигены энтеровирусов (во всех 5 случаях; 100 %) были обнаружены в два раза чаще, чем у больных с ИМ, осложненным разрывом сердца (3 из 7 случаев; 42,9 %). Было проанализировано распределение антигенов энтеровирусов в ткани сердца: в интактной зоне, в зоне инфаркта и зоне разрыва (миомаляции); оказалось, что титр антигенов нарастал от интактной зоны (колебания от 0,23 до 0,61 усл. ед.) до зоны разрыва (колебания от 0,53 до 0,83 усл. ед.)

На основании сравнения временных показателей ВСП здоровых добровольцев и пациентов с доказанной энтеровирусной (Коксаки группы В и ЕСНО) инфекцией без ИМ (табл. 2) установлено, что при наличии энтеровирусов в периферической крови достоверно снижается частота сердечных сокращений (HR), уменьшаются среднее квадратичное отклонение интервалов $R-R$ ($SDNN$), вариационный размах (ΔX) и коэффициент вариации (CV) и увеличивается средняя длительность интервалов $R-R$ ($RRNN$).

Таблица 2

Сравнительная характеристика временных показателей ВСП в контрольных группах

Показатель	Группа 1 ($n = 11$)	Группа 2 ($n = 11$)	Достоверность, p
HR , у/мин	87,3±11,6	73,1±11,9	< 0,05
$RRNN$, с	0,697±0,089	0,840±0,129	< 0,01
$SDNN$, с	0,047±0,014	0,030±0,009	< 0,05
ΔX , с	0,274±0,134	0,173±0,067	< 0,05
CV , %	6,3±1,7	3,5±1,0	< 0,01

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4 расшифровка показателей – см. табл. 1.

У больных с неосложненным ИМ (группа 3) достоверно снижаются значения HR , $SDNN$, CV и увеличиваются величины $RRNN$ (табл. 3) по сравнению со здоровыми лицами (группа 1). У больных с осложненным ИМ (группа 4) достоверно снижаются значения $SDNN$, ΔX , и CV (табл. 4) по сравнению со здоровыми лицами (группа 1).

При исследовании вариабельности ритма в группах 3 и 4 оказалось (табл. 5), что у больных с осложненным ИМ при достоверном увеличении частоты сердечных сокращений (87,5 против 71,8 у/мин; $p < 0,01$) отмечалось уменьшение интервалов $R-R$ (0,701 против 0,864 с; $p < 0,01$) и среднего квадратичного отклонения (0,018 против 0,030 с; $p < 0,05$). Значения индекса Р.М. Баевского, отражающего степень напряжения регуляторных систем, были повышены как при неосложненном, так и при осложненном течении ИМ, однако в случае сердечной недостаточности (СН II–IV степени по Killip) значения данного показателя были достоверно выше (499 у. е. против 214 у. е.; $p < 0,05$).

Таблица 3

Сравнительная характеристика временных показателей ВСП
здоровых лиц и больных группы 3

Показатель	Группа 1 ($n = 11$)	Группа 3 ($n = 32$)	Достоверность, p
HR , у/мин	87,3±11,6	71,8±14,4	< 0,01
$RRNN$, с	0,697±0,090	0,864±0,179	< 0,001
$SDNN$, с	0,047±0,015	0,030±0,024	< 0,05
ΔX , с	0,275±0,134	0,219±0,237	NS
CV , %	6,3±1,7	3,6±3,5	< 0,01

Примечание. NS — недостоверно.

Таблица 4

Сравнительная характеристика временных показателей ВСП
здоровых лиц и больных группы 4

Показатель	Группа 1 ($n = 11$)	Группа 4 ($n = 13$)	Достоверность, p
HR , у/мин	87,3±11,6	87,5±14,1	NS
$RRNN$, с	0,697±0,090	0,701±0,130	NS
$SDNN$, с	0,047±0,015	0,018±0,012	< 0,001
ΔX , с	0,275±0,134	0,153±0,158	0,05
CV , %	6,3±1,7	2,7±1,9	$p < 0,001$

Таблица 5

Сравнительная характеристика временных показателей ВСП
в основных группах

Показатель	Группа 3 (<i>n</i> = 32)	Группа 4 (<i>n</i> = 13)	Достоверность, <i>p</i>
<i>HR</i> , у/мин	71,8±14,2	87,5±14,1	< 0,01
<i>RRNN</i> , с	0,864±0,179	0,701±0,130	< 0,01
<i>SDNN</i> , с	0,030±0,024	0,018±0,012	< 0,05
ΔX , с	0,219±0,237	0,153±0,158	NS
<i>CV</i> , %	3,6±3,5	2,7±1,9	NS
Индекс Р.М. Баевского, у. е.	214±179	499±396	< 0,05

Обсуждение результатов. В настоящей работе для идентификации вирусного возбудителя (Коксаки В5, ЕСНО 6, Энтеро 69) использована модифицированная реакция связывания комплемента, на основании которой с помощью стандартных диагностических антител к различным серотипам вирусов определено содержание антигенов энтеровирусов в крови и констатируется содержание энтеровирусов в ткани сердца у больных осложненным и неосложненным ИМ. В то же время, как показали исследования на животных, вирусы Коксаки В в кооперации с иммунными клетками способствовали накоплению липидов в артериях, возможно, действуя как причинный фактор атеросклероза [7]. Однако антитела к энтеровирусам (Коксаки В) были обнаружены у ряда больных ИМ [8–13,15]. При этом одни авторы указывали на причинно-следственную связь между энтеровирусом и развитием острого коронарного эпизода [8], в то время как другие не подтверждали ее [9, 10]. В большом эпидемиологическом исследовании с определением антител к вновь обнаруженному антигену, общему для энтеровирусов и аденовирусов (EVA), было показано, что высокий уровень антител к EVA у мужчин достоверно коррелировал с повышенным риском ИМ в возрасте от 25 до 49 лет. Отметим, что ассоциации между антителами к EVA и ИМ не были найдены ни в одном исследовании [8]. Наряду с этим в доступной нам литературе мы не нашли идентификации антигенов энтеровирусов в ткани сердца у больных с ИМ, осложненным тяжелым кардиогенным шоком и/или разрывом сердца. Нами были обнаружены антигены энтеровирусов в крови 12 больных с ИМ (61,9 %). В то же время антигены энтеровирусов найдены в ткани сердца (в 8 из 12 случаев) у больных с осложненным ИМ, что свидетельствует о возможной роли энтеровирусов в развитии таких осложнений ИМ, как кардиогенный шок и разрыв сердца.

Кроме того, было показано влияние энтеровирусной инфекции на значения показателей вариабельности сердечного ритма (ВСП), так как значения временных показателей ВСП в группе пациентов с энтеровирусной инфекцией были достоверно ниже, чем в группе здоровых лиц. За регуляцию ритма сердца ответственны диэнцефальные структуры головного мозга, которые служат местом размножения и персистенции энтеровирусов [1]. В нашем исследовании антигены энтеровируса обнаружены в крови и ткани сердца больных с осложненным ИМ, что не исключало персистенцию вируса в ткани сердца у больных данной группы.

В то же время у больных с ИМ, осложненным сердечной недостаточностью II–IV степени по Killip, наблюдалось уменьшение среднего квадратического отклонения $R-R$, которое является интегральным показателем вариабельности ритма в целом, вариационного размаха и коэффициента вариации. Снижение значений показателей ВСП – независимый предиктор смертности больных ИМ [16–18]. Следует подчеркнуть, что повышение частоты сердечных сокращений и уменьшение среднего квадратического отклонения ($SDNN$) ниже 32–50 мс – предиктора смертности и фатальной аритмии в течение года, отмечалось у наших больных с осложненным ИМ [18].

Таким образом, антигены различных серотипов энтеровирусов выявляются в крови 61,9 % больных с осложненным и неосложненным ИМ. Антигены различных серотипов энтеровирусов обнаружены в ткани сердца 66,7 % больных ИМ, умерших от кардиогенного шока и/или разрыва сердца. Содержание антигенов энтеровирусов в ткани сердца больных с ИМ, осложненным кардиогенным шоком и разрывом сердца, может свидетельствовать о возможной роли энтеровирусов в развитии этих осложнений у ряда больных ИМ. У лиц с энтеровирусной инфекцией отмечается снижение значений всех временных показателей вариабельности ритма сердца по сравнению с пациентами без энтеровирусной инфекции. У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью на фоне ИМ повышаются частота сердечных сокращений и индекс Баевского и уменьшается среднее квадратическое отклонение $R-R$.

Summary

Plotkin V.Y., Pavlovsky V.F., Murina E.A., Zaripova Z.A. Enterovirus and heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. Report 1

The aim of the study was to evaluate enterovirus antigens in blood of patients with myocardial infarction (MI) uncomplicated (6 patients) and complicated (15 patients) cardiogenic shock and/or heart rupture 12 postmortem heart tissues samples of patients with cardiogenic shock and/or heart rupture, and to investigate enterovirus infection influences on heart rate variability (HRV) in 22 control subjects (11 healthy and 11 enteroviral patients) and in MI patients without (32 patients) and with complications (13 II–III Fillip's grade MI patients). Different types of enterovirus antigens were found in blood samples in 61,9% MI patients, and in 66,7% heart tissues samples patients dying of cardiogenic shock and/or heart rupture. There were increased viral antigen titers in rupture (myomalation) and infarction zones. We found decreased HRV in enteroviral persons versus healthy persons. There were increasing Baevskogo's index and decreasing $SDNN$ in II–III Fillip's grade MI patients. Conclusions: Enteroviral antigens were found in blood and heart tissues $2/3$ patients dying of cardiogenic shock and/or heart rupture. Enterovirus may play causative role in cardiogenic shock and heart rupture, and could decrease HRV.

Keywords: Enterovirus, CAR–receptors, heart rate variability, myocardial infarction, complications, cardiogenic shock, heart rupture.

Литература

1. Jeffery K.J.M., Read S.J., Peto T.E.A. et al. Diagnosis of viral infections of the central nervous system: clinical interpretation of PCR results // *Lancet*. 1997. Vol. 349/ P. 313–317.
2. Bergelson J.M., Cunningham J.A., 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.
3. 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.
4. Fechner H., Noutsias M., Tschöpe 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. 876–881. **5.** Noutsias M., Fechner H., de Jonge H., Wang X. et al. Coxsackie-Adenovirus receptor is colocalized with integrins $\alpha\beta_3$ and $\alpha\beta_5$ on the cardiomyocyte sarcolemma and unregulated in dilated cardiomyopathy. Implications for cardiotropic viral infections // Circulation. 2001. Vol. 104. P. 275–279. **6.** Ito M., Kodama M., Masuko M. et al. Expression of coxsackievirus and adenovirus receptor in hearts of rats with experimental autoimmune myocarditis // Circulat. Res. 2000. Vol. 86. P. 275–279. **7.** Morre S.A., Stooker W., Lagrand W.K. et al. Microorganisms in the etiology of atherosclerosis // Circulation. 2003. Vol. 107. P. 876–880. **8.** Nikoskelainen J., Kalliomaki J.L., Lapinleimu K. et al. Coxsackie B virus antibodies in myocardial infarction // J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol. 1987. Vol. 31. N. 3. P. 251–257. **9.** 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. **10.** Griffiths P.D., Hannington G., Booth J.C. Coxsackie B virus infections and myocardial infarction // Lancet. 1980. Vol. 1. P. 1387–1389. **11.** Woods 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. **12.** Nicholls A.C., Thomas M. Coxsackie virus infection in acute myocardial infarction // Lancet. 1977. Vol. 1. P. 883–884. **13.** 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. N 4. P. 287–291. **14.** Мухомова Е.А. Способ иммунологической экспресс-диагностики энтеровирусных инфекций. Патент № 2034025. 1995 г. **15.** 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. **16.** 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. **17.** Casolo G.C., Stroder P., Signorini C. et al. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction // Circulation. 1992. Vol. 85. P. 2073–2079. **17.** Stein P.K., Domitrovich P.P., Huikuri H.V., Kleiger R.E. Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2005. Vol. 16. N. 1. P. 13–20.

Статья поступила в редакцию 14 апреля 2006 г.