

Определение титра антикардиальных антител у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы

Б.А. Динов, А.Г. Куприянова, Л.В. Белецкая, В.А. Зайденов

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии; Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова, Москва

Clinical importance of anticardiac antibodies in children with cardiovascular system diseases

B.A. Dinov, A.G. Kupriyanova, L.V. Beletskaya, V.A. Zaidenov

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery; Acad. V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

Приведены результаты определения титра антикардиальных антител у 183 детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: желудочковыми экстрасистолиями, синдромом слабости синусового узла, атриовентрикулярными блокадами и дилатационными кардиомиопатиями. Высокие титры (1:160 и более) антикардиальных антител определялись во всех обследуемых группах. Самые высокие среднестатистические титры к антигенам проводящей системы сердца и кардиомиоцитов выявлялись у больных с дилатационной кардиомиопатией. Высокий уровень сочетанного повышения уровня антител (1:160 и более) к антигенам проводящей системы сердца и кардиомиоцитам и антиядерное свечение с антигеном сердца быка определялись чаще всего у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и атриовентрикулярными блокадами, что свидетельствует о преимущественном иммуновоспалительном характере заболеваний. Превышающие нормы (1:40) титры антител к антигенам проводящей системы сердца и кардиомиоцитам отмечались и у больных с синдромом слабости синусового узла. Самые высокие среднестатистические титры антител к антигенам эндотелия и гладкой мускулатуры определялись в группе больных с желудочковыми экстрасистолиями. Выявление высокого уровня антикардиальных антител у детей с сердечно-сосудистой патологией может служить дополнительным маркером наличия миокардита и доказательством иммуновоспалительного характера заболевания.

Ключевые слова: дети, нарушения ритма сердца, нарушения проводимости сердца, дилатационная кардиомиопатия, антикардиальные антитела.

The paper presents the results of determining the titers of anticardiac antibodies in 183 children with cardiovascular system diseases, such as ventricular premature beats, sick sinus syndrome, atrioventricular block, and dilated cardiomyopathy. High anticardiac antibody titers (1:160 or more) were found in all examined groups. The highest average statistical titers of the antibodies to the antigens of the cardiac conduction system and cardiomyocytes were revealed in patients with dilated cardiomyopathy. The high combined increase in the level of antibodies (1:160 or more) to the antigens of the cardiac conduction system and cardiomyocytes and the identification of antinuclear fluorescence with bovine heart antigen were most commonly detected in patients with dilated cardiomyopathy and atrioventricular blocks, which is suggestive of the predominant immune inflammatory nature of the diseases. Greater than normal (1:40) titers of the antibodies to the antigens of the cardiac conduction system and cardiomyocytes were also noted in patients with sick sinus syndrome. The highest average statistical titers of the antibodies to the antigens of the endothelium and smooth muscle were found in a group of patients with ventricular premature beats. The detection of high anticardiac antibody levels in children with cardiovascular diseases may serve as an additional marker for myocarditis and as evidence of their immune and inflammatory nature.

Key words: children, cardiac rhythm disturbances, cardiac conduction disturbances, dilated cardiomyopathy, anticardiac antibodies.

В последнее десятилетие, благодаря внедрению новых методов, были достигнуты значительные

успехи в лечении сердечно-сосудистой патологии детского возраста, однако заболеваемость и смертность практически сохраняются на прежнем уровне. Это обусловлено тем, что остается очень низкой своевременность диагностики и эффективность лечения большинства хронических прогрессирующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, в основном приводящих к ранней инвалидизации и смертности в молодом возрасте. Распространенность бессимптомного носительства хронических вирусных и бактериальных инфекций в популяции весьма высока, и имеется тенденция к увеличению этого показателя. Поздняя диагностика может приводить к воспалительному поражению миокарда, которое часто имеет

© Коллектив авторов, 2012

Ros Vestn Perinatol Pediat 2012; 4 (1):70–74

Адрес для корреспонденции: Динов Борислав Атанасович — к.м.н., ст.н.с. отдела патологии сердечно-сосудистой системы у детей Московского НИИ педиатрии и детской хирургии
125412 Москва, ул.Талдомская, д. 2

Куприянова Анна Геннадьевна — к.м.н., зав. лабораторией иммуногистохимии отдела клинической патологии Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова
Белецкая Людмила Вячеславовна — д.м.н., проф., гл.н.с. той же лаборатории

Зайденов Владимир Анатольевич — к.м.н., ст.н.с. той же лаборатории
123182 Москва, ул. Шукинская, д. 1

затяжное и хроническое течение со стойкими нарушениями ритма и проводимости сердца и развитием хронической сердечной недостаточности [1].

Данные о частоте миокардитов весьма противоречивы, что обусловлено значительными объективными трудностями диагностики, так как клиническая картина миокардита имеет большое сходство с другими формами некоронарогенной патологии, такой как дистрофия миокарда и дилатационная кардиомиопатия [2]. По данным литературы, миокардит может протекать бессимптомно, без признаков клинической манифестации до момента смерти при изолированном поражении проводящей системы сердца у детей с признаками фиброза. При этом даже небольшой очаг повреждения в проводящей системе сердца, выявляемый только морфологически, может привести к жизнеугрожаемым нарушениям ритма и проводимости сердца [3].

По наблюдениям американских клиницистов, эндомикардиальная биопсия, выполненная детям с полной атриовентрикулярной блокадой, показала наличие миокардита: в биоптатах определялась лимфоцитарная инфильтрация. После курса терапии нестероидными и стероидными противовоспалительными средствами в контрольных биоптатах было обнаружено значительное уменьшение лимфоцитарной инфильтрации, на ЭКГ — исчезновение полной атриовентрикулярной блокады. Эндомикардиальная биопсия проводилась также детям с атриовентрикулярными блокадами различной степени, блокадой ножек пучка Гиса, желудочковыми тахикардиями, синдромом слабости синусового узла. Изменения в полученных биоптатах заключались в гипертрофии кардиомиоцитов, дезорганизации мышечных волокон, интерстициальном фиброзе с дезорганизацией мышечных волокон и без таковой [4]. По данным эндомикардиальной биопсии из правого желудочка, выполненной 23 детям с аритмиями, требующими выяснения этиологии, патоморфологические изменения эндомикарда различного характера были обнаружены в 83% случаев [5]. По информации других авторов, у 17 пациентов (возраст 7–15 лет) с идиопатической желудочковой тахикардией без органического поражения сердца в биоптатах были выявлены фиброз и гипертрофия миокарда [6].

В Городской клинической больнице №31 Санкт-Петербурга были обследованы 46 пациентов в возрасте от 5 до 18 лет с длительно существующими, прогрессирующими и рефрактерными к медикаментозной терапии нарушениями ритма и проводимости. Для оценки ультраструктуры тканей миокарда и уточнения возможного генеза заболевания была выполнена катетерная эндомикардиальная биопсия из правых камер сердца. По результатам исследования в группе пациентов с брадиаритмиями данные, свидетельствующие об активном миокардите, были по-

лучены в половине случаев, а о пограничном — в $\frac{1}{3}$ (при отсутствии лабораторных маркеров активности воспалительного процесса). В группе детей с тахикардиями более чем в половине случаев отмечалось преобладание пограничного миокардита [7].

В Факультетской терапевтической клинике им. В. Н. Виноградова Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова проведено изучение этиологии и подходов к лечению у 16 взрослых больных с «идиопатическими» нарушениями ритма (преимущественно фибрилляции предсердий, а также экстрасистолии, пароксизмальные тахикардии и различные нарушения проводимости) с применением эндомикардиальной биопсии и определения титра антикардиальных антител. По результатам эндомикардиальной биопсии миокардит в различной степени выраженности определялся в 81% случаев. Установлено, что из лабораторно-инструментальных методик наиболее специфичные для инфекционно-иммунного миокардита изменения демонстрирует уровень антикардиальных антител, изолированное 3–4-кратное повышение которого может служить достаточным основанием для проведения эндомикардиальной биопсии [8].

Цель работы: провести анализ титров антикардиальных антител и антиядерного свечения с антигеном сердца быка у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и показать значение данного исследования для определения генеза и прогноза заболевания.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С июня 2008 г. по октябрь 2010 г. были обследованы 183 ребенка, в том числе 119 мальчиков (средний возраст $11,1 \pm 3,8$ года) и 64 девочки (средний возраст $9,7 \pm 4,4$ года) с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями: с синдромом слабости синусового узла — 64 ребенка, с желудочковыми экстрасистолами — 58, атриовентрикулярными блокадами II — III степени — 41, дилатационной кардиомиопатией — 20 детей.

Критерии включения для проведения данного исследования у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы:

впервые выявленные изменения при проведении инструментальных методов обследования (ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, тредмил-тест, эхокардиографическое исследование, магнитно-резонансная томография и др.) на фоне наличия или отсутствия лабораторных признаков миокардита в биохимических, иммунологических и других анализах крови, свидетельствующих о неблагоприятном течении заболевания и требующих исключения и/или подтверждения воспалительного или аутоиммунного поражения миокарда;

наличие прогрессирующих или стойких нарушений сердечного ритма и проводимости при отсутствии эффекта от лечения;

необходимость оценки степени активности иммуновоспалительного поражения миокарда и эффективности проводимой гормональной или нестероидной противовоспалительной терапии.

В лаборатории трансплантационной иммунологии Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов им. ак. В. И. Шумакова определяли уровень антикардиальных антител к различным структурам миокарда (эндотелию капилляров, кардиомиоцитам, гладкой мускулатуре и проводящей системе сердца) и наличие антиядерного свечения методом непрямой иммунофлюоресценции на срезах миокарда быка. Исследовали образцы сыворотки начиная с разведений 1:20 и далее, делая двукратные разведения до 1:320. В качестве вторых антител применяли антитела к IgG человека, меченные ФИТЦ (флюоресцеинизотиоционат), производства НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. Реакции сыворотки считали положительными при насыщенном зеленом свечении. При исследовании сыворотки ряда больных удавалось выявить наличие специфического антиядерного фактора. Титры 1:80 расценивались как положительные, 1:160 — клинически значимые, 1:320 и более — как высокоположительная реакция. Полученные значения титров антикардиальных антител и наличие антиядерного свечения у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы сравнивали с установленными нормами специфического антиядерного фактора (в норме практически отсутствует) и титров у здоровых детей (норма $\leq 1:40$) [9].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы для расчета *t*-критерия Стьюдента с определением выборочного среднего, стандартного отклонения, среднеквадратической ошибки и достоверности различий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У больных с желудочковыми экстрасистолами определялся следующий уровень антикардиальных антител (см. таблицу): к антигенам кардиомиоцитов титр 1:160 встречался у 11 (18,9%) пациентов, титр 1:320 — у 2 (3,4%). Высокие титры антикардиальных антител 1:160 и 1:320 к антигенам проводящей системы сердца имели место соответственно у 20 (34,5%) и 18 (31%) детей. Сочетанное повышение высокого уровня титра антител (1:160 и выше) к антигенам проводящей системы и к кардиомиоцитам наблюдалось у 8 (13,8%) больных. При обработке данных у больных этой группы отмечали следующие среднестатистические показатели титров антикардиальных антител: к антигенам эндотелия — 1:116±8,5

(достоверное отличие от нормальных показателей $p < 0,01$); гладкой мускулатуры — 1:80±8,5 ($p < 0,01$); кардиомиоцитов 1:83±8,5 ($p < 0,01$); проводящей системы сердца 1:182±7,9 ($p < 0,01$). Антиядерное свечение определялось у 15 (25,9%) детей. Наличие высокого уровня антикардиальных антител к эндотелию и гладкой мускулатуре в группе больных с желудочковыми экстрасистолами может быть связано с дистрофическими или деструктивными изменениями миокарда, вызванными инфекционно-воспалительным процессом. Высокие среднестатистические показатели наличия антител, направленных к антигенам проводящей системы сердца и кардиомиоцитам, могут свидетельствовать также об иммуновоспалительном характере заболевания (см. рисунок).

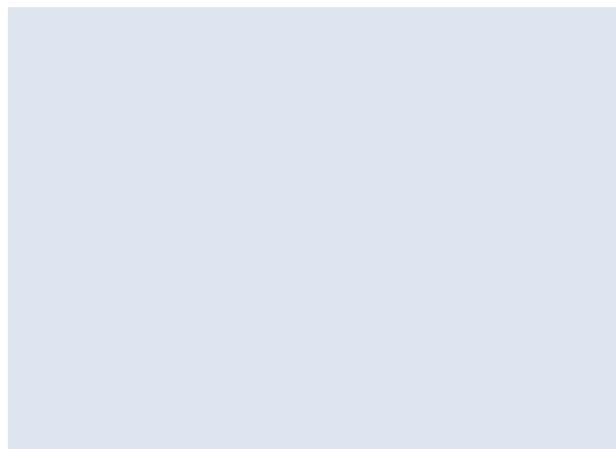


Рисунок. Сравнительная характеристика титров антикардиальных антител у детей в 4 группах.

1 — желудочковая экстрасистолия; 2 — атриовентрикулярная блокада II—III степени; 3 — дилатационная кардиомиопатия; 4 — синдром слабости синусового узла.

У больных с атриовентрикулярной блокадой II—III степени антитела к кардиомиоцитам в титре 1:160 определялись в 4 (9,7%) случаях, в титре 1:320 — в 3 (7,3%) случаях. Титры 1:160 и 1:320 к антигенам проводящей системы сердца установлены соответственно у 18 (43,9%) и 9 (21,9%) пациентов. Сочетанное выявление высокого уровня антител (1:160 и выше) к антигенам проводящей системы и кардиомиоцитов наблюдалось у 7 (17,1%) детей. У больных этой группы отмечали следующие среднестатистические показатели наличия антикардиальных антител: к антигенам эндотелия — 1:116±10,8 ($p < 0,01$); гладкой мускулатуры — 1:69±10,8 ($p < 0,01$); кардиомиоцитам — 1:89±10,8 ($p < 0,01$) и к антигенам проводящей системы сердца — 1:165±10,09 ($p < 0,01$). Антиядерное свечение выявляли у 15 (36,6%) пациентов. В настоящее время апоптоз клеток проводящей системы рассматривается в качестве одного из основных механизмов прогрессирования данного заболевания; апоптотически поврежденные клетки являются источником аутоантигенов, поступающих в кровоток. Высокий титр

Таблица. Распределение больных по наличию и степени повышения антител к различным антигенам сердца

Группа больных	АНФ с антигенами сердца быка	Антитела к антигенам				Титр
		эндотелия	гладкой мускулатуры	кардиомиоцитов	проводящей системы	
Желудочковая экстрасистолия (n=58)	15	15	25	19	1	1:40
		13	18	19	19	1:80
		16	9	11	20	1:160
		7	2	2	18	1:320
АВБ II—III степени (n=41)	15	6	18	13	2	1:40
		11	16	19	12	1:80
		14	3	4	18	1:160
		4	1	3	9	1:320
ДКМП (n=20)	2	9	12	5	2	1:40
		4	4	5	4	1:80
		2	1	6	4	1:160
		3	-	3	10	1:320
СССУ (n=64)	15	16	33	24	7	1:40
		18	13	24	25	1:80
		11	4	8	19	1:160
		11	2	2	13	1:320

Примечание. АНФ — антинуклеарный фактор; АВБ — атриовентрикулярная блокада; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; СССУ — синдром слабости синусового узла.

антител к антигенам проводящей системы сердца и наличие специфического антинуклеарного фактора в группе пациентов с атриовентрикулярной блокадой II — III степени обнаружены у всех 3 больных с имплантированным электрокардиостимулятором, а у 2 детей до имплантации последнего высокий титр антител сочетался с наличием пауз сердечного ритма более 3 с. Определение антикардиальных антител у больных с атриовентрикулярной блокадой можно использовать в качестве прогностического маркера степени прогрессирования блокады и развития синкопальных состояний.

У больных с синдромом слабости синусового узла распределение по уровню антикардиальных антител было следующим: антитела к кардиомиоцитам в титре 1:160 были выявлены в 8 (12,5%) случаях, в титре 1:320 — в 3 (4,7%) случаях. Титры 1:160 и 1:320 к антигенам проводящей системы были обнаружены соответственно у 18 (28,2%) и 13 (20,3%) детей. Сочетанное повышение высокого уровня антител (1:160 и выше) к антигенам проводящей системы и к кардиомиоцитам отмечали у 8 (12,5%) пациентов. В данной группе больных среднестатистические показатели антикардиальных антител были следующими: к антигенам эндотелия — $1:117 \pm 8$ ($p < 0,01$); гладкой мускулатуры — $1:60 \pm 8$ ($p < 0,01$); кардиомиоцитов — $1:76 \pm 8$ ($p < 0,01$) и проводящей системы сердца — $1:148 \pm 7,5$ ($p < 0,01$). Наличие антиядерного свечения было установлено у 15 (23,4%) детей.

Выявление высоких титров антител к антигенам кардиомиоцитов и антигенам проводящей системы сердца, а также сочетанное повышение титра данных антител у больных с синдромом слабости синусового узла свидетельствует о возможном аутоиммунном характере поражения синусового узла. Причем нужно отметить, что у детей этой группы отмечались самые низкие среднестатистические значения титров антител, направленных к кардиомиоцитам и проводящей системе сердца, по сравнению с другими группами больных.

У больных с дилатационной кардиомиопатией антитела к кардиомиоцитам в титре 1:160 были определены в 6 (30%) случаях и в титре 1:320 в 3 (15%) случаях. Титры антител 1:160 и 1:320 к антигенам проводящей системы сердца — соответственно в 4 (20%) и 10 (50%) случаях. Сочетанное повышение высокого уровня антител (1:160 и выше) к антигенам проводящей системы и кардиомиоцитов отмечалось у 6 (30%) пациентов. У больных с дилатационной кардиомиопатией были выявлены следующие среднестатистические показатели антикардиальных антител: к антигенам эндотелия — $1:100 \pm 18,4$ ($p < 0,01$); гладкой мускулатуры — $1:51 \pm 8,6$ ($p < 0,05$); кардиомиоцитов — $1:127 \pm 18,4$ ($p < 0,01$) и проводящей системы сердца — $1:212 \pm 17,2$ ($p < 0,01$). Антиядерное свечение было определено у 2 (10%) пациентов. Полученные результаты позволяют предположить участие хронического иммуновоспалительного процесса в генезе данного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, высокие титры антикардиальных антител (1:160 и более) определялись во всех обследуемых группах. Самые высокие среднестатистические изолированные титры к антигенам проводящей системы сердца и кардиомиоцитов выявлялись у больных с дилатационной кардиомиопатией. Высокий уровень сочетанного повышения уровня антител (1:160 и более) к антигенам проводящей системы сердца и кардиомиоцитов и наличие антиядерного свечения определялись чаще всего у больных с дилатационной кардиомиопатией и атриовентрикулярными блокадами, что свидетельствует о преимущественном

иммуновоспалительном характере указанных заболеваний. Превышающие норму (1:40) титры антител к антигенам проводящей системы сердца и кардиомиоцитов отмечались также у больных с синдромом слабости синусового узла. Самые высокие среднестатистические титры антикардиальных антител к антигенам эндотелия и гладкой мускулатуры обнаружены в группе пациентов с желудочковыми экстрасистолами. Выявление высокого уровня антикардиальных антител у детей с сердечно-сосудистой патологией может служить дополнительным маркером наличия миокардита и доказательством иммуновоспалительного характера заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуревич М.А. Некоронарные заболевания миокарда: решенные и нерешенные проблемы. Рос кард журнал 1998; 5: 39—40.
2. Дерюгин М.В. Миокардиты при хронических инфекциях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ст-Петербург: ВМА им. С.М. Кирова 2003; 45—46.
3. Прохорова И.А. Вирусные поражения сердца как причина внезапной смерти. Арх патол 1981; 5: 78—80.
4. Holmgren D., Hubbard J.E. Myocardial biopsy in pediatric patients. J Card Surg 1997; 3: 45—49.
5. Nishikawa T., Morita H., Kitaura Y. Supraventricular tachycardia and right-ventricular endomyocardial biopsy distribution in pediatric patients. Jap Circul J 1990; 47: 1077—1083.
6. Yonesaka S., Nishikawa T. Ventricular endomyocardial biopsy in pediatric patients with supraventricular arrhythmias. Jap Heart J 1996; 60: 10: 320—322.
7. Егоров Д.Ф., Адрианов А.В. Анализ результатов эндомикардиальной биопсии. Диагностика и лечение брадикардии у детей. Санкт-Петербург: «Человек», 2008; 320.
8. Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. и др. Идиопатические аритмии как симптом латентной болезни сердца: опыт постановки нозологического диагноза с помощью эндомикардиальной биопсии. Кардиол и серд-сосуд хирург 2010; 1: 56—63.
9. Данилова Т.А., Куприянова А.Г., Белецкая Л.В. и др. Гетерофильные антитела к антигенам интерстициальной соединительной ткани и эндотелия сосудов миокарда при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Вестн трансплантол и искусств органов 2004; 3: 5—8.

Поступила 21.03.12