

УДК 578.825.11:616.11-002-06:616.127-005.8

ЗНАЧЕНИЕ АКТИВАЦИИ ГЕРПЕТОВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ДЛЯ ПРОГНОЗА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПОСТИНФАРКТНОГО ПЕРИКАРДИТА

© 2004 г. М. А. Чичкова

Государственная медицинская академия, г. Астрахань

Проявления экссудативного перикардита обычно со 2-й по 4—6-ю неделю инфаркта миокарда обуславливают тяжесть состояния больного, часто представляют доминирующий симптомокомплекс в клинической картине болезни [7, 12, 17]. Синдром Дресслера, вызванный аутоиммунноагрессией, чаще всего проявляется в виде аутоиммунного перикардита, но также может осложниться генерализованным геморрагическим васкулитом и массивной гематурией, кожной геморрагической сыпью, профузным гастроинтестинальным кровотечением [7, 15].

Возникновение аутоиммунного процесса может быть спровоцировано стрессовыми факторами, острым воспалительным процессом, неблагоприятными экологическими факторами. Подавление звена Т-клеточного иммунитета у жителей Астраханского региона, связанного с наиболее неблагоприятными эпидемиологическими и экологическими факторами (газопромышленный комплекс, ракетный полигон), обуславливает наибольшую вероятность возникновения аутоиммунных состояний [2, 5].

Герпетовирусная инфекция является одной из самых распространенных вирусных инфекций. Известно, что 60—80 % людей земного шара являются носителями вируса простого герпеса (ВПГ), свыше 90 % инфицированы вирусом цитомегалии (ЦМВ) и до 20 % имеют различные клинические проявления [1]. Части геномов ВПГ-1 и ВПГ-2 в ядрах клеток интимы и меди аорты (вблизи атеросклеротических бляшек) обнаружены постмортально у людей, страдавших атеросклерозом [3]. Li H. и соавторы назвали цитомегаловирус этиологическим фактором развития атеросклероза и указали, что периодическая стимуляция латентной цитомегаловирусной инфекции играет важную роль в возникновении коронарной патологии [16]. Anderson J. L. и соавторы, наблюдая корреляцию титров иммуноглобулинов класса G к ЦМВ и С-реактивного протеина у больных при инфаркте миокарда, определили ЦМВ фактором риска возникновения инфаркта миокарда [9].

Противовирусные антитела к антигену цитомегаловируса обнаруживаются в перикардиальной жидкости, к антигену вируса простого герпеса — в сыворотке крови [8, 10, 11]. Во время «вирусемии» и при подострой фазе воспалительного процесса наиболее чувствительным (60—80 %), специфичным (100 %), доступным в применении является выявление антигена к ВПГ и ЦМВ и регистрация иммунного ответа методом иммуноферментного анализа (ИФА) путем серийного титра нейтрализующих антител, диагностически значимый результат которых превышает более чем в 4 раза [13, 16].

Публикаций, посвященных изучению клинического значения активности герпетовирусных инфекций для начала клинического течения постинфарктного экссудативного перикардита, не отмечено.

Подавление звена Т-клеточного иммунитета у жителей Астраханского региона, связанного с неблагоприятными эпидемиологическими и экологическими факторами, обуславливает наибольшую вероятность возникновения аутоиммунных состояний. Достоверное превышение уровней IgM к ВПГ и ЦМВ относительно группы сравнения ($p < 0,01$) позволяет считать их маркерами дебюта постинфарктного перикардита. У больных с затяжным клиническим течением постинфарктного перикардита титры специфических иммуноглобулинов (IgM ВПГ, IgM ЦМВ) достоверно выше, чем при благоприятном его течении ($p < 0,05$). Прогностическим критерием тяжелого клинического течения аутоиммунного перикардита является сохранение с 5-х по 15-е сутки высокого диагностически значимого титра специфических антител IgM к ВПГ и ЦМВ ($p < 0,05$).

Ключевые слова: постинфарктный перикардит, активация герпетовирусов, специфические иммуноглобулины, герпетовирусы, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, прогнозирование клинического течения.

Методика

Материалом исследования послужила сыворотка крови 109 пациентов: 12 (мужчин 7, женщин 5) с постинфарктным перикардитом — исследуемая группа, 80 (мужчин 69, женщин 11) с Q-образующим инфарктом миокарда без выпота — группа сравнения и 17 (мужчин 11, женщин 6) здоровых доноров — контрольная группа. Средний возраст обследованных больных первой группы составил ($56,4 \pm 0,5$) года, второй — ($48,0 \pm 2,8$) года, группы здоровых доноров — ($47,5 \pm 2,5$) года. Больные наблюдались от 1 месяца до 6 лет в период 1996—2003 годов. Диагноз Q-образующего инфаркта миокарда, постинфарктного перикардита подтверждался данными традиционных клиничко-инструментальных (ЭхоКГ, ЭКГ, рентгенография) и лабораторных (общеклинические, биохимические) методов обследования больных, проведенных по общепризнанным методикам.

Лабораторная диагностика перикардального выпота проводится при исследовании перикардальной жидкости и сыворотки крови больных. Однако параллелизм изменения показателей острофазовых протеинов, опухлеассоциированных антигенов, антител к вирусам в сыворотке крови и перикардальной жидкости дает основание использовать для исследования более доступный биологический материал — сыворотку крови [14]. Поэтому специальные методы исследования (ИФА) произведены в сыворотке крови больных с Q-образующим инфарктом миокарда без перикардального выпота и постинфарктным перикардитом. Кровь для ИФА забирали по общепринятой методике из локтевой вены. После чего центрифугировали ее в течение 20 минут при 3 000 оборотов в минуту в первые 2 часа после взятия крови. Полученная сыворотка отсасывалась в пробирки микроцентрифужные однократного применения вместимостью 1,7 см³ (фирмы «Corning Costar Corporation One Alewife Center», США). Сыворотка крови была собрана на 5-е и 15-е сутки диагностирования Q-образующего инфаркта миокарда, 5-е и 15-е сутки диагностирования постинфарктного перикардита; хранилась на базе областной станции переливания крови (г. Астрахань) в условиях морозильной камеры при температуре -24°C не более 6 месяцев до проведения иммуноферментного анализа.

За 15—20 минут до проведения анализа набор реагентов и исследуемые образцы извлекались из холодильника и подогревались при комнатной температуре. После размораживания пробы тщательно перемешивались. Содержание IgM и IgG к ВПГ (1, 2) и ЦМВ в сыворотке крови определялось двухсайтовым методом твердофазного ИФА с помощью набора реагентов иммуноферментного определения иммуноглобулинов в сыворотке крови (фирмы «DSL», США), стрипированного планшета на 96 определений с иммобилизованным на поверхности лунок высокоспецифичным антигеном к ВПГ (1, 2) или ЦМВ. На 1-й стадии калибровочные пробы с известной концент-

рацией, а также исследуемые образцы инкубировались в лунках планшета с иммобилизованными высокоспецифичными антителами к ВПГ (1, 2) (или ЦМВ) с помощью инкубатора «Vortemp 56 EVC» фирмы «Bio-Tek instruments INC» (США). Затем планшет отмывался с «EL 50 Auto Strip Washer» фирмы «Bio-Tek instruments INC» (США). На 2-й стадии связавшийся в лунках планшета антиген ВПГ и ЦМВ, обрабатывали конъюгатом антител к ВПГ и ЦМВ с пероксидазой. После отмывания избытка конъюгата образовавшиеся иммунные комплексы «антитела-ВПГ-конъюгат» (или «антитела-ЦМВ-конъюгат») выявлялись ферментативной реакцией пероксидазы с перекисью водорода в присутствии хромогена (ТМВ). В завершении работы во все лунки стрипов добавляли по 50 мкл стоп-реагента (50 % серная кислота). Измеряли поглощение в лунках, не позднее 20 минут после остановки ферментативной реакции, на спектрофотометре «EL 800 Universal Microplate Reader» фирмы «Bio-Tek instruments INC» (США), «Мульскаан MSS-34» фирмы «Labsystems» (Финляндия) при длине волны 530 нм. Полученная концентрация, измеряемая в единицах оптической плотности (ОП) критической, считалась достоверной при коэффициенте вариации, равном 10—15 %. Первичное инфицирование ВПГ или ЦМВ подтверждалось при регистрации в парных сыворотках диагностически значимого результата титров специфических иммуноглобулинов класса М, равных $2 \times$ ОП критическую, а реактивация герпесовирусного процесса — при их равенстве ОП критической. Диагностически значимым считался титр специфических антител IgG, превышающий ОП критическую более чем в 4 раза.

По исходным данным, используя метод суммарной статистики, метод «небольших выборок» интегрированных пакетов статистической обработки информации STATISTICA for WINDOWS V.5.0, вычисляли основные статистические параметры: среднее, ошибку средней, медиану, размах, максимальное и минимальное значение.

Результаты исследования

Клинические, инструментальные и лабораторные обследования проведены в группе исследования (больные с постинфарктным перикардитом) и сравнения (больные с Q-образующим инфарктом миокарда без выпота). Диагноз постинфарктного экссудативного перикардита был подтвержден данными клиничко-инструментального и лабораторного исследования. Однако, по данным собственных исследований, высокая (от 60 до 93 %) вариация диагностической чувствительности, специфичности, информативности результатов указанных выше традиционных методов исследования перикардита не позволяет прогнозировать начало клинического течения экссудативного перикардита при Q-образующем инфаркте миокарда. В анамнезе у больных с аутоиммунными перикардитами есть указания на периодически возникающие герпетические высыпания на коже спины, плечевого сустава,

губ, носа, слизистой оболочки гортани, половых органов.

Исследуемая группа (постинфарктный перикардит). В результате проведенного специального обследования больных с Q-образующим инфарктом миокарда, осложненным развитием постинфарктного перикардита, получены более высокие достоверно значимые титры специфических антител IgM и IgG к герпетовирусам, чем у больных с инфарктом миокарда без выпота и здоровых доноров ($p < 0,05$). Выявление высоких титров иммуноглобулинов класса M к герпетовирусам в сыворотке крови является диагностическим критерием дебюта постинфарктного экссудативного перикардита. У 75 % больных с постинфарктным перикардитом титр IgM к ВПГ был равен ОП критической (реактивация инфекции), а у 25 % — $2 \times$ ОП критическую (первичное инфицирование) ($p < 0,02$). У 83,4 % больных с постинфарктным перикардитом титр IgM к ЦМВ превышал ОП критическую более чем в 2 раза (первичное инфицирование), а у 16,6 % был равен ОП критической (реактивация инфекции). Титр IgG к ВПГ превышал диагностически значимый результат в среднем по группе в $(2,2 \pm 0,6)$ раза, а к ЦМВ — в $(2,3 \pm 0,7)$ раза ($p < 0,03$). В динамике на 15-е сутки диагностирования постинфарктного перикардита отмечено превышение диагностически значимого результата титра антител IgG к ЦМВ и ВПГ в 2,6—3 раза.

Затяжное клиническое течение постинфарктного перикардита с длительной персистенцией выпота или прогрессированием экссудации отмечено у 58,3 % (семи) больных, а благоприятное с полным рассасыванием экссудата — у 42,7 % (пяти) больных. Для затяжного клинического течения постинфарктного перикардита характерны титры специфических IgM к ВПГ, превышающие ОП критическую в $(1,20 \pm 0,59)$ и к ЦМВ — в $(0,89 \pm 0,55)$ раза, а при благоприятном течении IgM к ВПГ превышали ОП критическую в $(0,80 \pm 0,23)$ и к ЦМВ — в $(0,67 \pm 0,59)$ раза ($p < 0,05$). Титры специфических IgG к ВПГ и ЦМВ были недостоверно выше в сыворотке крови у пациентов с неблагоприятным и прогрессирующим, по сравнению с благоприятным, клиническим течением постинфарктного перикардита ($p > 0,05$).

Сочетанная реактивация ВПГ и ЦМВ отмечена более чем у 50 % (четыре из семи) больных с тяжелым течением постинфарктного перикардита, что, вероятно, имело значение в их летальном исходе (25 % всех исследуемых с постинфарктным перикардитом). Причиной смерти пациентов с постинфарктным перикардитом явилось прогрессирование экссудативных процессов в перикардиальной сорочке с развитием сердечной тампонады на фоне нарастающей недостаточности кровообращения.

Группа сравнения. У пациентов с Q-образующим инфарктом миокарда, не осложненным перикардитом, и в контрольной группе здоровых доноров титры IgM к ВПГ и ЦМВ не достигают ОП критической ($p < 0,05$). Титры IgG к ВПГ у больных с инфарктом

миокарда, не осложненным экссудативным перикардитом, превышали диагностически значимый результат в 1,7—1,9 раза, а в контрольной группе доноров не достигали диагностически значимого результата ($p < 0,05$). В динамике наблюдения роста титра всех указанных антител отмечено не было.

Обсуждение результатов

Противокардиальные антитела появляются в результате реструктуризации белков миокарда уже с первых суток развития инфаркта. Иммунодепрессия, наблюдаемая на фоне Q-образующего инфаркта миокарда, способствует реактивации персистентных ВПГ и (или) ЦМВ у вирусоносителей и лиц с латентно протекающей герпетовирусной инфекцией [2, 3, 12, 15]. ВПГ и ЦМВ, выделяя эндотоксины, тропные к перикардиальной сорочке, поддерживают воспалительные явления в перикарде [2, 3, 7].

У больных с Q-образующим инфарктом миокарда, осложненным перикардитом, определены высокие титры специфических иммуноглобулинов класса M и G в сыворотке крови к наиболее распространенным по инфицированности кардиотропным герпетовирусам (ВПГ, ЦМВ) в диагностически значимых титрах. Иммуноферментное тестирование при значениях специфических иммуноглобулинов, превышающих диагностически значимый результат для класса M в 0,86—1,67 раза и класса G в 2,42—3,01 раза, демонстрирует возможность прогнозирования дебюта клинического течения постинфарктного экссудативного перикардита при крупноочаговом инфаркте миокарда. Постинфарктный перикардит характеризуется более высокими уровнями содержания всех четырех специфических иммуноглобулинов по отношению к группе сравнения. Достоверное превышение уровней IgM к ВПГ и ЦМВ относительно группы сравнения ($p < 0,01$) позволяет считать их маркерами дебюта постинфарктного перикардита.

У больных с затяжным клиническим течением постинфарктного перикардита титры специфических иммуноглобулинов (IgM ВПГ, IgM ЦМВ) достоверно выше, чем при благоприятном его течении ($p < 0,05$). Прогностическим критерием тяжелого клинического течения аутоиммунного перикардита является сохранение с 5-х по 15-е сутки высокого диагностически значимого титра специфических антител IgM к ВПГ и ЦМВ ($p < 0,05$).

Итак, диагностика и прогнозирование клинического течения инфаркта миокарда должны проводиться с учетом особенностей экологического неблагополучия региона. Подавление звена Т-клеточного иммунитета у жителей Астраханского региона, связанного с неблагоприятными эпидемиологическими и экологическими факторами, обуславливает наибольшую вероятность возникновения аутоиммунных состояний. В качестве дополнительного критерия прогнозирования начала клинического течения постинфарктного экссудативного перикардита может быть предложено иммуноферментное определение специфических антител

(IgM, IgG) к вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу. Мониторинг уровней специфических иммуноглобулинов к герпетовирусам у пациентов с Q-образующим инфарктом миокарда позволит прогнозировать дебют и характер клинического течения постинфарктного экссудативного перикардита.

Список литературы

1. Адашкевич В. П. Инфекции, передаваемые половым путем / В. П. Адашкевич. — М., 1999. — С. 202.
2. Агаджанян Н. А. Очерки по экологии человека. Адаптация и резервы здоровья / Н. А. Агаджанян, И. Н. Полунин, Ю. В. Павлов и др. — М.: Астрахань, 1997. — С. 8, 12—13.
3. Коломиец А. Г. Вирус простого герпеса и его роль в патологии человека / А. Г. Коломиец, Ю. К. Малевич, Н. Д. Коломиец и др. — Минск, 1986. — С. 10—18, 66.
4. Сыркин А. Л. Инфаркт миокарда / А. Л. Сыркин. — М., 1998. — С. 8—9, 33—34.
5. Трубников Г. А. Плевральный выпот / Г. А. Трубников, И. Н. Полунин, Т. А. Уклистая. — Астрахань, 2001. — С. 172—175, 220—223.
6. Трубников Г. А. Иммунохимические маркеры воспаления и опухолей в клинической пульмонологии / Г. А. Трубников. — Астрахань, 2000. — С. 73—74, 81—83.
7. Хетагуров А. Д. В клинике угрожающих форм постинфарктного синдрома / А. Д. Хетагуров, Т. Т. Рахимова, А. А. Ачилов и др. // Тер. архив. — 1987. — № 10. — С. 15—16.
8. Afrasiabi R. Recurrent pericarditis and dermatitis herpetiformis. (Evidence for immune complex deposition in the pericardium) / R. Afrasiabi, P. A. Sirop, S. M. Albini et al. // Chest. — 1990. — Vol. 97, N 4. — P. 106—107.
9. Anderson J. L. Evaluation of C-reactive protein, inflammatory marker, and infectious serology as risk factor for coronary artery disease and myocardial infarction / J. L. Anderson, L. Carlquist, J. B. Muhlestein et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1998. — Vol. 32, N 1. — P. 35—41.
10. Cambell P. T. Cytomegalovirus pericarditis: a case series and review of the literature / P. T. Cambell, J. S. Li, T. G. Wall et al. // Am. J. Med. Sci. — 1994. — Vol. 85, N 11. — P. 607—610.
11. Fransen E. J. Peri-operative myocardial tissue injury and the release of inflammatory mediators in coronary artery bypass graft patients / E. J. Fransen, J. G. Maessen, W. T. Hermens et al. // Cardiovasc. Res. — 2000. — Vol. 45, N 4. — P. 853—859.
12. Gregoratos G. Pericardial involvement in acute myocardial infarction / G. Gregoratos // Cardiol. Clin. — 1990. — Vol. 8, N 4. — P. 601—608.
13. Klemola R. Plasma and pericardial fluid natriuretic peptide levels in postinfarction ventricular dysfunction / R. Klemola, I. Tikkanen et al. // Eur. J. Heart. Fail. — 2001. — Vol. 3, N 1. — P. 21—26.
14. Koh K. K. New scoring system using tumor markers in diagnosing patients with moderate pericardial effusions / K. K. Koh, N. H. In, K. H. Lee et al. // Inf. J. Cardiol. — 1997. — Vol. 61, N 1. — P. 5—13.
15. Kossowsky W. A. The postmyocardial infarction syndrome — vanished or vanquished? A twenty-five-year follow. A case report / W. A. Kossowsky, A. F. Lyon // Angiology. — 1996. — Vol. 47, N 1. — P. 83—85.
16. Li H. The detection of the antibodies of human cytomegalovirus in sera of patients with coronary heart disease / H. Li, C. Xu, Q. Wang // Chung. Hua. Nei. Kotsa. Chih. — 1996. — Vol. 35, N 11. — P. 741—743.
17. Oliva P. B. The clinical distinction between regional postinfarction pericarditis and other causes of postinfarction chest pain: ancillary observations regarding the effect of lytic therapy upon the angin, and reinfarction / P. B. Oliva, S. C. Hamill // Clin. Cardiol. — 1994. — Vol. 17, N 9. — P. 471—478.

IMPORTANCE OF ACTIVATION OF HERPETIC-VIRAL INFECTIONS FOR PROGNOSIS OF CLINICAL PROCEEDING OF POSTMYOCARDIAL INFARCTION PERITONITIS

M. A. Chichkova

State Medical Academy, Astrakhan

The suppression of group T-cellular immunity among inhabitants of Astrakhanian Region connected with unfavourable epidemiologic and ecological factors gives the way to appearance of autoimmune condition. The increased level of IgM VPG et CMV to some factors in comparison with the group of control permits to consider them the markers of beginning of postinfarctus pericarditis ($p < 0,01$). The number of specific immunoglobulins (IgM VPG, IgM CMV) in patients with prolong clinical course is higher than during favourable course of postinfarctus pericarditis ($p < 0,05$). The prognostic criteria of severe clinical course of autoimmune pericarditis is the preservation of high level of diagnostically significant group of specific antibodies IgM VPG et CMV to special factors ($p < 0,05$) during the period from 5 to 15 days.

Key words: postmyocardial infarction pericarditis, activation of herpetis viruses, specific immunoglobulins, herpetic viruses, virus of herpes simplex, cytomegalovirus, prognostification of clinical proceeding.