

УДК 616.454.10

## ВЛИЯНИЕ АНТИТЕЛ К МИОКАРДУ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ КОРОНАРОГЕННОЙ И НЕКОРОНАРОГЕННОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА

<sup>1</sup>Гладышева Э.В., <sup>1</sup>Гришаев С.Л., <sup>2</sup>Никифоров В.С., <sup>3</sup>Солнцев В.Н.

<sup>1</sup>ФГКВБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,

Санкт-Петербург, e-mail: elvirazhikhareva@newmail.ru, grishaev\_med@mail.ru;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: klinicheskaya.medicina@yandex.ru;

<sup>3</sup>ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»,

Санкт-Петербург, e-mail: vs5962@gmail.com

Имеющиеся в настоящее время доказательства предполагают важную роль ответа иммунной системы в прогрессировании клинических проявлений заболеваний сердца. У большинства пациентов с заболеваниями сердца нарушения гуморального иммунитета с образованием кардиодепрессорных аутоантител могут играть существенную роль в сердечной дисфункции и аритмогенном потенциале. Данные, что различные аутоантитела повышены у больных с сердечной недостаточностью разной этиологии, были получены из ряда исследований. Данное исследование оценивает влияние аутоантител к кардиомиозину на клинические проявления у больных коронарогенной и некоронарогенной патологией сердца. Было обследовано 77 больных хроническим миокардитом и ИБС с острым коронарным синдромом (ОКС БП ST) (возраст от 26 до 64 лет, мужчины и женщины). Основными методами обследования были клинический и биохимический анализы крови, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиография. Для выявления аутоантител к кардиомиозину использовался иммуноферментный анализ в модификации ELISA. Данные аутоантитела коррелируют с миокардиальным воспалением, что приводит к прогрессированию хронической сердечной недостаточности. У больных с острым коронарным синдромом установлена значимая связь аутоантител с преимущественно аритмическими событиями.

**Ключевые слова:** аутоантитела, иммуноглобулины, кардиомиозин, болезни сердца

## EFFECT OF CARDIAC ANTIBODY TO SEVERITY OF CLINICAL MANIFESTATIONS IN CORONARY AND NON-CORONARY CARDIAC PATHOLOGY

<sup>1</sup>Gladysheva E.V., <sup>1</sup>Grishaev S.L., <sup>2</sup>Nikiforov V.S., <sup>3</sup>Solncev V.N.

<sup>1</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg,

e-mail: elvirazhikhareva@newmail.ru, grishaev\_med@mail.ru;

<sup>2</sup>North-Western Medical State University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg,

e-mail: klinicheskaya.medicina@yandex.ru;

<sup>3</sup>Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, e-mail: vs5962@gmail.com

Evidence that has been progressively gathered implicates an important role of the immune system in the course of heart failure. In the majority of heart disease patients, disturbances of humoral immunity with production of cardiodepressant antibodies may play a functional role in cardiac dysfunction and its arrhythmogenic potential. This has been derived mainly from researches that different autoantibodies are elevated in patients with heart failure of various etiologies. This study evaluates the influence of autoantibodies to the cardiac myosin on clinical manifestations at patients with coronary and non-coronary cardiac pathology. We examined 77 patients with chronic myocarditis and ischemic heart disease with acute coronary syndrome (from 26 till 64 years, male and female). The main examination methods were clinical and biochemical blood tests, ECG, ambulatory Holter ECG monitoring, echocardiography. Autoantibodies to the cardiac myosin were determined by ELISA. These autoantibodies correlate with myocardial inflammation that leads to chronic heart failure. The significant connection is established between autoantibodies with arrhythmic events in group of patients with acute coronary syndrome.

**Keywords:** autoantibodies, immunoglobulines, cardiac myosin, heart diseases

Заболевания сердца по этиологическим причинам разделяются на две большие группы – коронарогенные (ИБС) и некоронарогенные (миокардит, ревматизм, инфекционный эндокардит и др.).

Известно, что основными механизмами повреждения кардиомиоцитов являются ишемия, некроз, воспаление, дистрофия. В литературных источниках обсуждается вопрос, что механизмы повреждения способны развиваться параллельно в миокарде.

Одним из лабораторных показателей иммуновоспалительного синдрома является циркуляция аутоантител к кардиомиоцитам. Лабораторные методики в настоящее время могут выделять неселективные аутоантитела (т.е. антитела к миокарду) и селективные аутоантитела (к актину, миозину, адренорецепторам и пр.).

Иммунные механизмы повреждения играют важную роль в развитии некоронарогенного поражения сердца. При

ревмокардите выявляется корреляция между содержанием антител к поврежденной ткани сердца, степенью активности заболевания, характером его течения и выраженностью кардита [16]. В развитии инфекционного эндокардита также имеет место аутоиммунный механизм, что подтверждается выявлением у больных циркулирующих антикардиальных антител [5].

Роль антикардиальных антител неоднозначна. В ряде работ было показано, что циркуляция различных аутоантител к белкам кардиомиоцитов вызывает снижение систолической функции сердца или сопряжено с дилатацией его камер [7, 11, 13]. В последние годы появляется все больше работ, посвященных влиянию аутоантител к различным кардиальным антигенам (актину, миозину, тропонину I, β- и α-адренорецепторам, M2-мускариновым рецепторам) на проявления, особенности течения и степень тяжести хронической сердечной недостаточности независимо от ее этиологии [1, 2, 5, 6, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 18]. Однако окончательно эти вопросы не изучены.

Недостаточное количество данных об исследовании иммунного ответа при различной кардиальной патологии, а также о взаимосвязи аутоантител к белкам кардиомиоцитов со структурными и функциональными показателями сердечно-сосудистой системы, клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности и о возможности использования в диагностике данных лабораторных тестов послужило основанием для проведения этой работы.

Недостаточно изучена роль аутоиммунных реакций гуморального и клеточного типа в клиническом течении стабильной стенокардии, а также при ее переходе в нестабильное течение. Существуют различные точки зрения на иммунологические нарушения у больных с различными формами стенокардии [3].

**Целью нашего исследования** было выявление связей иммунологического воспалительного ответа у больных с коронарогенной и некоронарогенной патологией сердца с жалобами, клиническими проявлениями сердечной недостаточности и нарушениями ритма сердца.

#### **Материалы и методы исследования**

В состав первой группы было включено 52 больных хроническим миокардитом, из них 29 женщин и 23 мужчины, возраст обследованных от 26 до 61 года, средний – 43 года. Диагноз миокардита у пациентов данной группы устанавливался в два этапа. На первом этапе – в соответствии с диагностическими критериями миокардитов NYHA (1973 г.), которые включают в себя «большие» и «малые»

диагностические критерии неревматических миокардитов. Вторым этапом было установление окончательного диагноза. Наличие текущего миокардита обязательно подтверждалось после проведения дополнительного обследования при обнаружении: накопления аутолейкоцитов, предварительно меченных <sup>99</sup>Tc-гексаметилпропиленаминоксидом (ГМПАО) в миокарде, что является характерным признаком воспалительной инфильтрации; при изменении магнитно-резонансного сигнала в миокарде после его контрастирования препаратом «Магневист», что означает наличие в мышце сердца воспалительного отека [3].

Критериями не включения были острый и подострый миокардит, системные заболевания соединительной ткани, крупноочаговый постинфарктный кардиосклероз, любая эндокринная патология, прием больными любых противовоспалительных препаратов.

В состав второй группы было включено 25 больных с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией или острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST), из них 5 женщин и 20 мужчин, возраст обследованных от 44 до 64 лет, средний – 53 года.

Диагноз острого коронарного синдрома ставился на основании типичной для стенокардии клинической картины болевого синдрома, анамнеза, ЭКГ-динамики и данных исследования кардиоспецифичных ферментов. В группу включались пациенты, направленные скорой помощью с диагнозом ОКС с типичным ангинозным болевым синдромом, купируемым в течение не более 24 часов.

Из исследования исключались лица, у которых на ЭКГ отмечался подъем сегмента S-T или формировался патологический зубец Q, по данным лабораторных исследований отмечался положительный T-тропонин или повышение КФК-MB более 2 значений превышения от нормы. В дальнейшем через 24 часа был выставлен диагноз нестабильной стенокардии или non-Q инфаркт без подъема сегмента ST. В дальнейшем использовали регистрацию ЭКГ в динамике, холтеровское 24-часовое ЭКГ-мониторирование, нагрузочные тесты (тредмил-тест или велоэргометрия) и выявление дефектов перфузии миокарда при перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с технециемом. После включения в исследования антиангинальная терапия стандартизировалась и включала: 57,9% больных группы ИБС получили блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, 22,4% – антагонисты рецепторов ангиотензина II, 71,3% – статины, 98,2% – гепарин, 67,2% – аспирин, 46,7% – пролонгированные нитраты, 17,3% – диуретики, 61,4% – β-адреноблокаторы, 12,2% – антагонисты кальциевых каналов недигидропиридинового ряда.

Каждому пациенту, включенному в исследование, проводилось обследование, включающее: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, изучение иммунологических показателей (иммуноглобулинов классов А и G к кардиомиозину); для выявления специфических иммуноглобулинов классов А и G к кардиомиозину нами использовался иммуноферментный анализ в модификации ELISA (выполнялся на базе научно-производственной лаборатории «Хеликс», г.С-Петербург); оценка воспалительного синдрома (общеклиническое и биохимическое исследование крови, при которых учитывались уровень

лейкоцитоза, скорость оседания эритроцитов, концентрация фибриногена, С-реактивного белка и сиаловых кислот); стандартная электрокардиография; суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру проводили на комплексе мониторов одно-, двух-, трехсуточного мониторирования ЭКГ, АД, «Союз-ДМС» (Россия); эхокардиографическое исследование в сочетании со сканированием в М-режиме проводилось на аппарате «Vivid 7» (США).

### Результаты исследования и их обсуждение

#### 1. Результаты обследования больных хроническим миокардитом.

Анализ распределений количественных показателей выявил, что показатель АТМ имеет только одну слабую связь с дискретным показателем «наличие жалоб на одышку»: при отсутствии жалоб ( $n = 33$ ) среднее геометрическое значение АТМ равно 8,5 с 68% доверительным интервалом, ДИ (3,1; 23,5), при наличии ( $n = 19$ ) – 3,9 с 68% ДИ (1,5; 9,9).

Показатель Ig А к кардиомиозину не имеет статистически значимых связей с качественными показателями. Результаты р-значения для критерия Фишера однофакторного дисперсионного анализа, с помощью которого были оценены величины ассоциации показателей иммунного воспаления со значимыми дискретными клиническими показателями, приведены ниже, в табл. 1.

**Таблица 1**  
Результаты однофакторного дисперсионного анализа показателей иммунного воспаления с клиническими жалобами

Показатель	АТМ	IgG	IgA
Одышка	<b>0,01</b>	0,53	0,10
Слабость	0,47	<b>0,02</b>	0,33
Потливость	0,29	<b>0,005</b>	0,63
ФК ХСН	0,35	<b>0,01</b>	0,25

Показатель IgG к кардиомиозину имеет три значимые связи:

– с показателем «наличие жалоб на слабость»: при отсутствии жалоб ( $n = 38$ ) среднее геометрическое значение IgG к кардиомиозину равно 0,20 с 68% доверительным интервалом, ДИ (0,12; 0,33), при наличии ( $n = 14$ ) – 0,47 с 68% ДИ (0,20; 1,15);

– с показателем «наличие жалоб на потливость»: при отсутствии жалоб ( $n = 22$ ) среднее геометрическое значение IgG к кардиомиозину равно 0,16 с 68% доверительным интервалом, ДИ (0,10; 0,26), при наличии ( $n = 30$ ) – 0,25 с 68% ДИ (0,15; 0,41).

– с показателем «функциональный класс сердечной недостаточности» (ФК ХСН):

для ФК = 1 ( $n = 40$ ) среднее геометрическое значение IgG к кардиомиозину равно 0,19 с 68% доверительным интервалом, ДИ (0,13; 0,30), для ФК = 2 ( $n = 10$ ) – 0,30 с 68% ДИ (0,15; 0,57), для ФК = 3 ( $n = 2$ ) – 0,33 с 68% ДИ (0,17; 0,42).

При изучении взаимосвязи уровня иммуноглобулинов А и G к кардиомиозину с показателями, отражающими морфофункциональное состояние сердца с помощью дисперсионного анализа, выявлена достоверная связь с параметрами, характеризующими структурные изменения сердца (гипертрофию, дилатацию), нарушения его функции (сократимости, ритма и проводимости) у больных миокардитом. Диагностическая ценность иммуноглобулинов А и G в группах была различной. Значимой связи общих антител к миокарду с данными показателями не обнаружено.

При корреляционном анализе у исследуемых больных также выявлена значимая положительная связь ( $p < 0,05$ ) концентрации IgG к кардиомиозину с показателями, отражающими морфофункциональное состояние сердца и клиническими проявлениями ХСН – с массой миокарда левого желудочка ( $r = 0,33$ ), индексом массы миокарда ( $r = 0,27$ ), с наличием полной блокады ЛНПГ на ЭКГ ( $r = 0,51$ ), с наличием отеков ( $r = 0,28$ ), с расширением перкуторных границ сердца ( $r = 0,27$ ), с индексом ШОКС ( $r = 0,48$ ), функциональным классом ХСН (NYHA) ( $r = 0,56$ ), и значимая отрицательная связь с результатом теста 6-минутной ходьбы ( $r = -0,52$ ) и с фракцией выброса левого желудочка ( $r = -0,37$ ), результаты корреляционных взаимодействий представлены на рис. 1–3.

При корреляционном анализе также выявлена значимая связь ( $p < 0,05$ ) концентрации Ig А к кардиомиозину с показателями, отражающими морфофункциональное состояние сердца – с систолическим размером ЛЖ ( $r = 0,28$ ), с индексом массы миокарда левого желудочка ( $r = 0,29$ ), диастолическим размером левого предсердия ( $r = 0,29$ ) и отрицательную связь с продолжительностью интервала PQ на ЭКГ ( $r = -0,28$ ), с результатом теста 6-минутной ходьбы ( $r = -0,31$ ).

#### 2. Результаты обследования больных ишемической болезнью сердца.

Следующей исследуемой группой были больные ИБС, которые состояли из пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с последующей стабилизацией на уровне стенокардии напряжения разных функциональных классов. Для сопоставления эффекта лечения в подгруппах пациентов были проведены их

повторные измерения после проведенной стандартизированной терапии, указанной в материалах и методах. Была проанализирована значимость изменения этих показателей в процессе лечения, а также статистические связи (корреляции) между уровнями показателей до лечения и их уровнями после лечения и величинами их изменений в процессе лечения.

Анализ распределений количественных показателей выявил, что показатель АТМ имеет три значимые связи:

- с дискретным показателем «перебои в работе сердца» при отсутствии жалоб в группе ОКС БПСТ ( $n = 12$ ) с медианой АТМ, равной 1 с квартилями (1,0; 2,0), при наличии ( $n = 13$ ) – 4 с квартилями (3,0; 4,0);

- с дискретным показателем «сердцебиения» при отсутствии жалоб в группе ОКС БПСТ ( $n = 19$ ) с медианной АТМ равной 1 с квартилями (1,0; 2,0), при наличии ( $n = 6$ ) – 3 с квартилями (2,0; 4,0);

- с дискретным показателем «головокружение» при отсутствии жалоб ( $n = 10$ ) среднее геометрическое значение IgA к кардиомиозину равно 0,12 с 68% доверительным интервалом, ДИ (0,10; 0,15), при наличии ( $n = 13$ ) – 0,32 с 68% ДИ (0,20; 0,41);

Показатель IgA к кардиомиозину в группе ОКС БПСТ имеет тоже три значимые связи:

- с показателем «перебои в работе сердца»: при отсутствии жалоб ( $n = 12$ ) среднее геометрическое значение IgA к кардиомиозину равно 0,16 с 68% доверительным интервалом, ДИ (0,14; 0,19), при наличии ( $n = 13$ ) – 0,46 с 68% ДИ (0,39; 0,41);

- с дискретным показателем «головокружение» при отсутствии жалоб ( $n = 11$ ) среднее геометрическое значение IgA к кардиомиозину равно 0,13 с 68% доверительным интервалом, ДИ (0,11; 0,15), при наличии ( $n = 14$ ) – 0,38 с 68% ДИ (0,22; 0,43);

- с показателем «сердцебиение»: при отсутствии жалоб ( $n = 18$ ) среднее геометрическое значение IgA к кардиомиозину равно 0,14 с 68% доверительным интервалом, ДИ (0,13; 0,16), при наличии ( $n = 7$ ) – 0,36 с 68% ДИ (0,21; 0,46).

Показатель IgG к кардиомиозину в группе ОКС имеет только одну статистически значимую связь с качественным показателем «перебои в работе сердца»: при отсутствии жалоб ( $n = 22$ ) среднее геометрическое значение IgG к кардиомиозину равно 0,14 с 68% доверительным интервалом, ДИ (0,13; 0,20), при наличии ( $n = 3$ ) – 0,46 с 68% ДИ (0,25; 0,53).

Анализ распределений количественных клинико-инструментальных показателей показал, что у более половины показате-

лей распределения оказались сильно асимметричными. Для этих показателей приведены медианы и квартили; для остальных показателей приведены средние и стандартные отклонения. Также в клетке приведены численности, если они отличаются от численности соответствующей группы. Одиночный ноль, «0» в клетке означает, что вариабельность отсутствует.

**Таблица 2**

Результаты однофакторного непараметрического дисперсионного анализа показателей иммунного воспаления с клиническими жалобами (критерий Манна–Уитни)  
Группа ОКС БПСТ

Показатель	IgG	IgA	АТМ
Перебои	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>
Сердцебиение	0,06	<b>0,004</b>	<b>0,01</b>
Головокружение	0,01	<b>0,01</b>	<b>0,07</b>

В табл. 4 приведены р-значения для оценки значимости изменений показателей в процессе лечения. Поскольку большинство распределений были далеки от нормального, были использованы два непараметрических критерия для связанных выборок, дополняющих друг друга – критерий знаков и критерий Вилкоксона.

Проведенный анализ показал, что в группе пациентов с ОКС БПСТ статистически значимый эффект лечения имеет место для уровня IgA к кардиомиозину, средней ЧСС днем, количества эпизодов тахикардии в сутки и количества желудочковой эктопической активности за сутки, то же справедливо (в меньшей степени) и для уровня IgG к кардиомиозину.

Поскольку в группе ОКС БПСТ имелись два обследования, до и после лечения, были вычислены корреляции между значениями показателей для первого обследования и их значениями для второго обследования и разностными величинами (характеризующими эффект лечения). После проведенного стандартизированного лечения в группе больных ОКС БПСТ значимо уменьшился уровень иммуноглобулинов G и A к кардиомиозину, общих антител к миокарду, индекс ШОКС, функциональный класс ХСН, средняя ЧСС днем, уменьшилась аритмическая активность (количество эпизодов тахикардии и в сутки, количество желудочковых экстрасистол в сутки; количество политопных желудочковых экстрасистол). При этом фракция выброса левого желудочка значимо не менялась. Результаты приведены в табл. 5.

Таблица 3

Результаты сравнения показателей в группе больных ОКС БП ST

Показатель	Первое обследование (n = 25)	Второе обследование (n = 25)	Эффект лечения (изменение показателя, x2-x1)
Ig G к кардиомиозину	0,21 ± 0,14	0,19 ± 0,11	-0,017 ± 0,038
Ig A к кардиомиозину	0,23 ± 0,16	0,21 ± 0,12	-0,021 ± 0,042
АТМ*	52,5; (3,8; 719,9)	33; (4,5; 246)	0,63; (0,24; 1,62)
Систолический размер ЛЖ	34 ± 4,1	34 ± 4,2	-0,01 ± 0,87
Диастолический размер ЛЖ	53 ± 4,2	53 ± 4,3	-0,01 ± 0,92
Толщина МЖП	12,1 ± 2,2	12,1 ± 2,0	0,02 ± 0,62
Толщина ЗСЛЖ	12,5 ± 2,2	12,5 ± 2,1	-0,02 ± 0,42
ФВ %	58 ± 9	58 ± 8	-0,08 ± 1,63
Индекс ШОКС	2,8 ± 1,2	2,4 ± 1,0	-0,32 ± 0,69
Тест 6-минутной ходьбы	458 ± 52	467 ± 43	10 ± 24
ФК СН	1,2 ± 0,5	1,1 ± 0,4	-0,16 ± 0,37
ЧСС днем	76 ± 8	71 ± 5	-8 ± 7
ЧСС ночью	60 ± 6	59 ± 5	-1 ± 5
Количество эпизодов тахикардии в сутки	27; (17; 41)	18; (11; 28)	-4; (-11; -2)
Количество эпизодов брадикардии в сутки	10; (3; 18)	9; (3; 15)	0; (-1; 0)
Количество наджелудочковых экстрасистол в сутки	7; (2; 18)	4; (1; 16)	0; (-11; 0)
Количество желудочковых экстрасистол в сутки	11; (3; 29)	9; (1; 29)	0; (-2; 0)

Примечание. \* – для показателя АТМ приведены среднее геометрическое и 68 % ДИ.

Таблица 4

Значимость изменений в процессе лечения, группа ОКС БП ST

Показатель	Критерий знаков	Критерий Вилкоксона
Ig G к кардиомиозину	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Ig A к кардиомиозину	0,05	<b>0,02</b>
АТМ	0,07	<b>0,04</b>
ФВ %	1,00	1,00
Индекс ШОКС	0,07	<b>0,04</b>
Тест 6-минутной ходьбы	1,00	0,16
ФК ХСН	0,13	0,07
ЧСС днем (средняя)	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
ЧСС ночью (средняя)	0,05	0,05
Количество эпизодов тахикардии в сутки	<b>0,01</b>	<b>&lt; 0,01</b>
Количество эпизодов брадикардии в сутки	0,11	0,14
Количество наджелудочковых экстрасистол в сутки	0,58	0,53
Количество желудочковых экстрасистол в сутки	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>
Количество политопных желудочковых экстрасистол	<b>0,02</b>	<b>0,02</b>

Диаграммы связей наиболее значимых клинических проявлений с показателями иммунологического ответа приведены на рисунках далее. В большей степени изменения в процессе лечения касаются желудочковой эктопической активности и аритмических событий.

Приведенная диаграмма (рис. 4) хорошо иллюстрирует, что у всех пациентов в результате лечения не увеличилось количество эпизодов тахикардии, а у 3-х пациентов с исходным количеством эпизодов более 100 в сутки произошло их заметное уменьшение.

Таблица 5

Эффект лечения в группе больных ОКС БП ST

Показатель	2-е обл.	Эффект
Ig G к кардиомиозину	0,98	-0,63
Ig A к кардиомиозину	0,97	-0,52
АТМ	0,94	-0,73
Индекс ШОКС	0,84	-0,60
Тест 6-минутной ходьбы	0,87	-0,48
ФК ХСН	0,68	-0,67
ЧСС днем (средняя)	0,53	-0,79
ЧСС ночью (средняя)	0,58	-0,43
Количество эпизодов тахикардии в сутки	0,86	-0,79
Количество эпизодов брадикардии в сутки	0,98	-0,49
Количество наджелудочковых экстрасистол в сутки	0,90	-0,51
Количество желудочковых экстрасистол в сутки	0,93	-0,64
Количество политопных желудочковых экстрасистол	0,84	-0,76
Паузы ЧСС	0,86	-0,15
Эпизоды фибрилляции предсердий	0,96	-0,21
Желудочковая тахикардия	0,94	-0,47

Примечание. Коэффициенты корреляции Пирсона между результатами первого и второго обследований (2-й столбец) и между результатами первого обследования и величиной изменения показателей между обследованиями (3-й столбец).

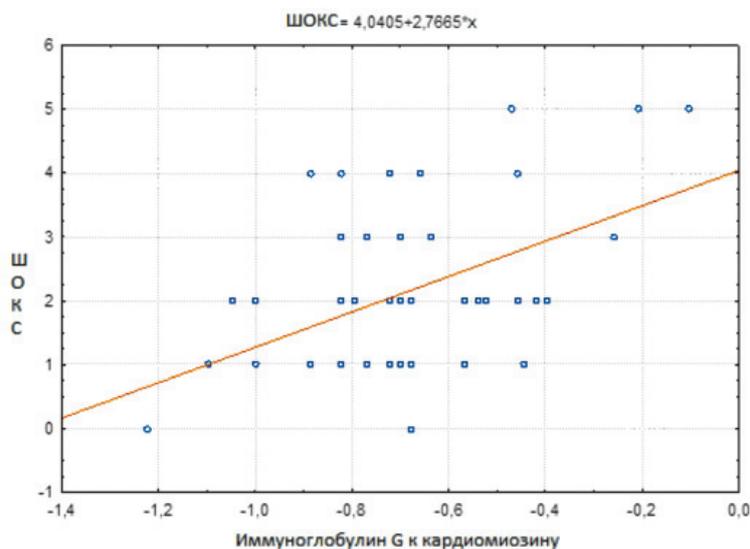


Рис. 1. Диаграмма корреляционной взаимосвязи между титром IgG к кардиомиозину и шкалой оценки клинического состояния у больных миокардитом

В табл. 6 приведены коэффициенты корреляции Спирмена между изменениями уровней показателей антител к миокарду и изменениями клинико-инструментальных показателей.

Результаты вычислений показали, что статистически значимые коэффициенты корреляции выявлены:

а) между изменением АТМ и исходным уровнем КАГ, изменениями индекса

ШОКС, ФК ХСН, количества эпизодов тахикардии в сутки и количества желудочковых экстрасистол в сутки;

б) между изменением IgA и начальными уровнями фибриногена и СРБ, изменениями индекса ШОКС и количества желудочковых экстрасистол в сутки;

в) между изменением IgG и изменениями индекса ШОКС, теста 6-минутной ходьбы и ФК ХСН.

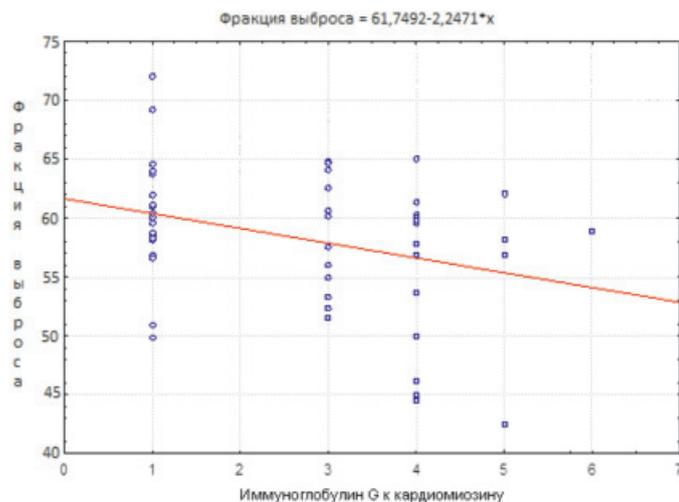


Рис. 2. Диаграмма корреляционной взаимосвязи между титром IgG к кардиомиозину и фракцией выброса левого желудочка

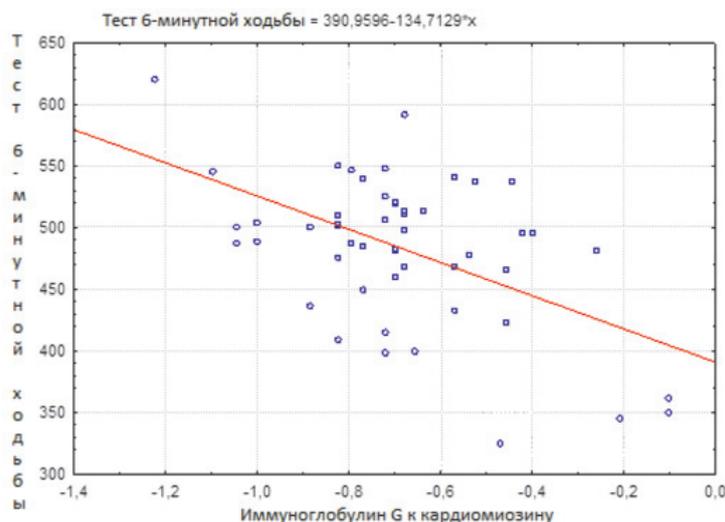


Рис. 3. Диаграмма корреляционной взаимосвязи между титром IgG к кардиомиозину и тестом 6-минутной ходьбы у больных миокардитом

**Таблица 6**

Результаты сравнения изменений показателей в группе ОКС БП ST в процессе лечения

Показатель	IgG	IgA	ATM
КАГ	0,24	0,21	0,29
Фибриноген	0,32	<b>0,63</b>	0,36
СРБ	0,44	<b>0,64</b>	0,35
Индекс ШОКС	<b>0,48</b>	<b>0,53</b>	<b>0,73</b>
Тест 6-минутной ходьбы	<b>-0,51</b>	-0,17	-0,27
ФК ХСН	<b>0,57</b>	0,41	<b>0,60</b>
Количество эпизодов тахикардии в сутки	0,45	0,36	<b>0,59</b>
Количество желудочковых экстрасистол в сутки	0,25	<b>0,48</b>	<b>0,51</b>
Количество политопных желудочковых экстрасистол	0,12	0,09	0,13

Примечание. Коэффициенты корреляции Спирмена между изменениями показателей в процессе лечения. Жирным шрифтом выделены показатели, для которых  $p < 0,02$ .

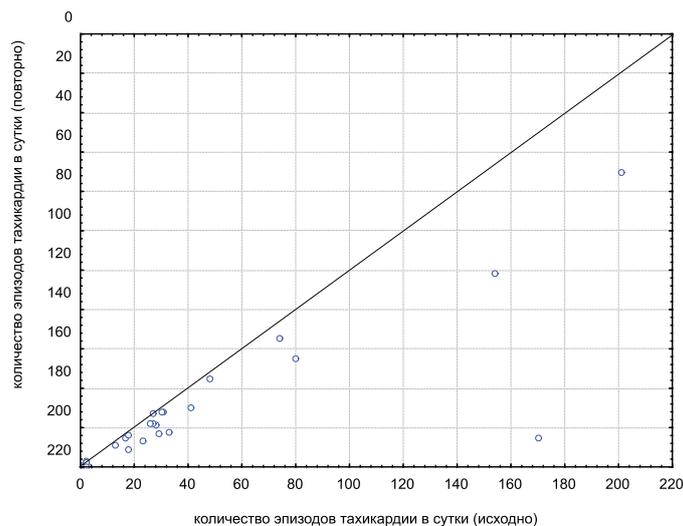


Рис. 4. Диаграмма корреляционной взаимосвязи эпизодов неустойчивой тахикардии у больных с ОКС БП ST

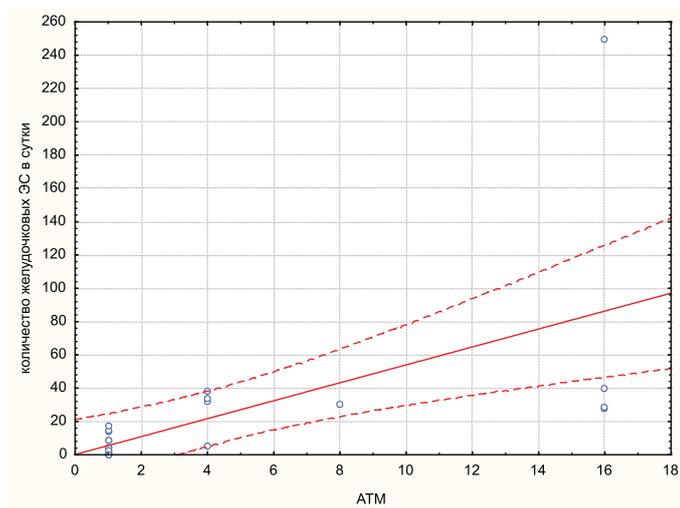


Рис. 5. Диаграмма корреляционной взаимосвязи между титром антител к миокарду и количеством желудочковых экстрасистол у больных с ОКС БП ST

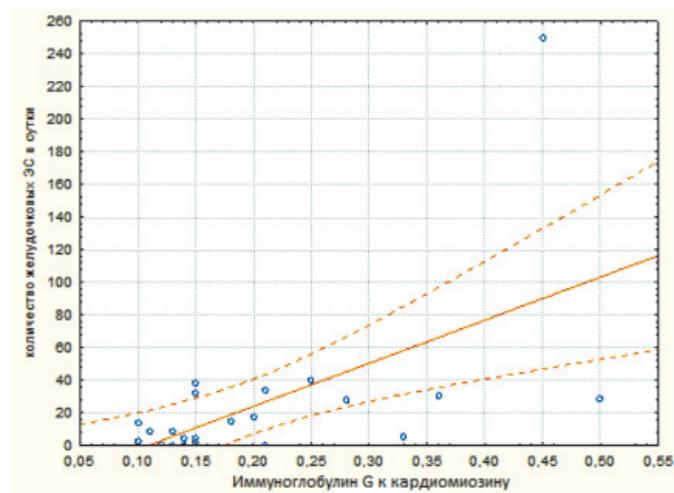


Рис. 6. Диаграмма корреляционной взаимосвязи между титром IgG к кардиолипину и количеством желудочковых экстрасистол у больных с ОКС БП ST

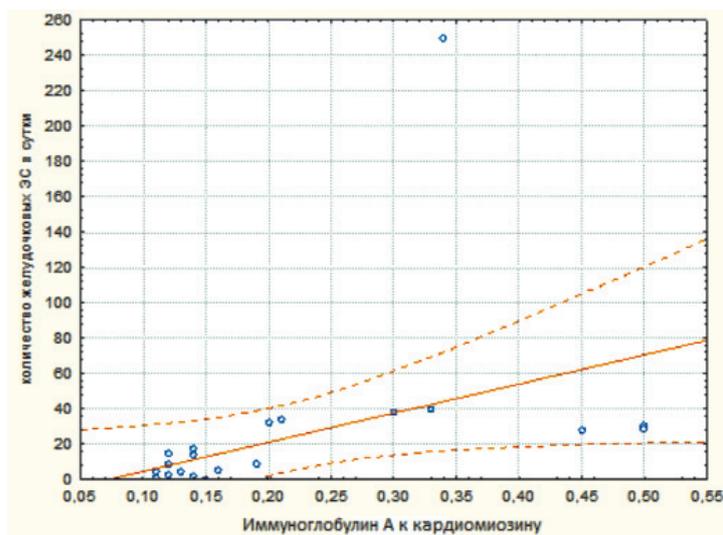


Рис. 7. Диаграмма корреляционной взаимосвязи между титром Ig A к кардиомиозину и количеством желудочковых extrasystoles у больных с ОКС БП ST

### Выводы

1. Антитела к миокарду и иммуноглобулины классов А и G к кардиомиозину у больных хроническим миокардитом и ишемической болезнью сердца выявляются достоверно чаще по сравнению со здоровой группой контроля. Так, у больных миокардитом частота встречаемости антител к миокарду и Ig A и G к кардиомиозину составляла 36,6; 39,2 и 23,5% соответственно. У больных ОКС без подъема сегмента ST антитела к миокарду и Ig A и G к кардиомиозину встречаются с частотой 20,1; 20,1 и 16,2% соответственно

2. У больных хроническим миокардитом выявлены значимые корреляционные связи между увеличением концентрации в крови антител к миокарду, Ig A, Ig G к кардиомиозину и выраженностью клинических проявлений хронической сердечной недостаточности (снижением сократительной функции сердца, снижением результатов теста 6-минутной ходьбы). У больных ОКС без подъема сегмента ST установлены значимые корреляционные связи с желудочковой эктопической активностью.

3. В группе больных с хроническим миокардитом увеличенные показатели иммунного воспаления в большей степени ассоциированы с проявлениями неспецифического воспалительного процесса (фибриноген,  $r = 0,64$ ,  $p < 0,05$ ; СРБ,  $r = 0,66$ ,  $p < 0,05$ ), снижением фракции выброса левого желудочка  $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ), индексом шкалы оценки клинического состояния при ХСН ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,05$ ) и функциональным классом сердечной недостаточности ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,05$ ). В группе больных ИБС

увеличенные показатели иммунного воспаления ассоциированы с нестабильностью коронарного кровотока и нарушениями ритма сердца (увеличением частоты жалоб на «перебои» –  $p < 0,01$ , «сердцебиение» –  $p < 0,01$ ; наличием синусовой тахикардии на ЭКГ,  $p < 0,01$ ; выявлением желудочковой extrasystoles,  $p < 0,02$  и неустойчивой желудочковой тахикардии,  $p < 0,02$  по данным холтеровского мониторинга ЭКГ).

### Список литературы

1. Бадюкин, В.В. Клиническая оценка кардиальных антител при ревмокардитах: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1971 – 16 с.
2. Карпов, Р.С. Клинико-иммунологическая диагностика рецидивирующего ревмокардита: монография / Р.С. Карпов; под ред. Д.Д. Яблоков; Томский медицинский институт (Томск), НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН (Томск). – Томск: Изд-во Томского университета, 1979. – 219 с.
3. Кольцов А.В. Сердечная недостаточность и состояние миокарда у больных ревматоидным артритом на фоне антициклокиновой терапии моноклональными антителами к ФНО- $\alpha$ : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2011. – 25 с.
4. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (3-й пересмотр). – М., 2010. – 112 с.
5. Шевченко, Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита. – СПб.: Наука, 1995. – 230 с.
6. Aso S. et al. Anti-beta 1-adrenoreceptor autoantibodies and myocardial sympathetic nerve activity in chronic heart failure S. Aso, Y. Yazaki, H. Kasai [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2009. – Vol.131. № 2. – P. 240–245.
7. Baba A. Complete elimination of cardiodepressant IgG3 autoantibodies by immunoabsorption in patients with severe heart failure / A. Baba, M. Akaishi, M. Shimada [et al.] // Circ. J. – 2010. – Vol.74. Issue 7. – P. 1372–1378.
8. Düngen H.D. Autoantibodies against cardiac troponin I in patients with congestive heart failure / H.-D. Düngen, M. Platzek, J. Vollert et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2010. – Vol. 12. Issue 7. – P. 668–675.
9. Eriksson S. Autoantibodies against cardiac troponins / S. Eriksson, J. Hellman, K. Pettersson // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 98–100.
10. Fildes J.E. The Immune System and Chronic Heart Failure. Is the Heart in Control? / J.E. Fildes, S.M. Shaw,

N. Yonan [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. 1013–1020.

11. George J. Usefulness of anti-oxidized LDL antibody determination for assessment of clinical control in patients with heart failure / J. George, D. Wexler, A. Roth [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. – 2006. – Vol. 8 (1). – P. 58–62.

12. Goser S. Cardiac troponin I but not cardiac troponin T induces severe autoimmune inflammation in the myocardium / Goser S., M. Andrassy, S.J. Buss [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 1693–1702.

13. Jahns R. Direct evidence for a  $\beta$ 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy / R. Jahns V. Boivin, T. Krapf [et al.] // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 113. – P. 1419–1429.

14. Lachtermacher S. Cardiac gene expression and systemic cytokine profile are complementary in a murine model of post-ischemic heart failure / S. Lachtermacher, B.L.B. Esporcatte, F. Montalvão [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2010. – Vol. 43(4). – P. 377–389.

15. Li Y.Y. Circulating autoantibodies against beta-adrenergic receptors in patients with heart diseases // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 1992. – Vol. 72(10). – P. 584–586.

16. Noble O. F. Autoimmune heart disease // Circulation. – 1971. – Vol. 44. – P. 159–162.

17. O'Rourke R.A. Report of the joint international society and federation of cardiology world Health Organisation task force on recommendations for standartization of measurements from M-mode echokardiograms / R.A. O'Rourke, P. Hanrath, W.N. Henry [et al.] // Circulation. – 1984. – Vol. 69, № 4. – P. 854A–857A.

18. Pummerer C. Identification of cardiac myosin peptides capable of inducing autoimmune myocarditis in BALB/c mice / C. Pummerer, K. Luze, G. Grassl [et al.] // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 97. – P. 2057–2062.

19. Wallukat G. Agonist-like beta-adrenoceptor antibodies in heart failure / G. Wallukat, J. Müller, S. Podlowski [et al.] // Am. J. of Cardiology. – 1999. – Vol. 83. Issue 12. – P. 75–79.

20. Warraich R.S. Immunoglobulin G3 cardiac myosin autoantibodies correlate with left ventricular dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy: immunoglobulin G3 and clinical correlates / R.S. Warraich, M. Noutsias, I. Kazak [et al.] // Am. Heart J. – 2002. – Vol. 143. № 6. – P. 1076–1084.

21. Wenzel K.  $\alpha$ 1A-Adrenergic Receptor-Directed Autoimmunity Induces Left Ventricular Damage and Diastolic Dysfunction in Rats / K. Wenzel, G. Wallukat, F. Qadri [et al.] // PLoS One. – 2010. – Vol. 5(2). – e9409. – doi: 10.1371/journal.pone.0009409.

22. Zhang L. Autoantibodies against the myocardium beta 1-adrenergic and M2-muscarinic receptors in patients with heart failure / L. Zhang, D. Hu, X. Shi [et al.] // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. – 2001. – Vol. 40(7). – P. 445–44.

## References

1. Badokin, V.V. Klinicheskaia ocenka kardial'nyh antitel pri revmokarditah. Avtoref. dis. kand. med.nauk. M., 1971. 16 p.

2. Karpov R.S. Kliniko-immunologicheskaja diagnostika recidivirujushhego revmokardita: monografija / R.S. Karpov; red. D.D. Jablokov; Tomskij medicinskij institut (Tomsk), NII kardiologii TNC SO RAMN (Tomsk). Tomsk: Izdatel'stvo Tomskogo universiteta, 1979. 219 p.

3. Kol'cov A.V. Serdechnaja nedostatochnost' i sostojanie miokarda u bol'nyh revmatoidnym artritom na fone anticitokinovoj terapii monoklonal'nymi antitelami k FNO- $\alpha$ : Avtoref. dis. kand. med. nauk, SPb., 2011. 25 p.

4. Nacional'nye rekomendacii VNOK i OSSN po diagnostike i lecheniju HSN (3-j peresmotr). Moskva, 2010. 112 p.

5. Shevchenko Ju.L. Hirurgicheskoe lechenie infekcionnogo jendokardita / Ju.L. Shevchenko. SPb.: Nauka, 1995. 230 p.

6. Aso S. et al. Anti-beta 1-adrenoreceptor autoantibodies and myocardial sympathetic nerve activity in chronic heart failure S. Aso, Y. Yazaki, H. Kasai [et al.] // Int. J. Cardiol. 2009. Vol.131. no. 2. pp. 240–245.

7. Baba A. Complete elimination of cardiodepressant IgG3 autoantibodies by immunoadsorption in patients with severe heart failure / A. Baba, M. Akaishi, M. Shimada [et al.] // Circ. J. 2010. Vol.74. Issue 7. pp. 1372–1378.

8. Dungen H.D. Autoantibodies against cardiac troponin I in patients with congestive heart failure / H.-D. Dungen, M. Platzeck, J. Vollert et al. // Eur. J. Heart Fail. 2010. Vol. 12. Issue 7. pp. 668–675.

9. Eriksson S. Autoantibodies against cardiac troponins / S. Eriksson, J. Hellman, K. Pettersson // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. pp. 98–100.

10. Fildes J.E. The Immune System and Chronic Heart Failure. Is the Heart in Control? / J.E. Fildes, S.M. Shaw, N. Yonan [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 53. pp. 1013–1020.

11. George J. Usefulness of anti-oxidized LDL antibody determination for assessment of clinical control in patients with heart failure / J. George, D. Wexler, A. Roth [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. 2006. Vol. 8 (1). pp. 58–62.

12. Goser S. Cardiac troponin I but not cardiac troponin T induces severe autoimmune inflammation in the myocardium / Goser S., M. Andrassy, S.J. Buss [et al.] // Circulation. 2006. Vol. 114. P. 1693–1702.

13. Jahns R. Direct evidence for a  $\beta$ 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy / R. Jahns V. Boivin, T. Krapf [et al.] // J. Clin. Invest. 2004. Vol. 113. P. 1419–1429.

14. Lachtermacher S. Cardiac gene expression and systemic cytokine profile are complementary in a murine model of post-ischemic heart failure / S. Lachtermacher, B.L.B. Esporcatte, F. Montalvão [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. 2010. Vol. 43(4). pp. 377–389.

15. Li Y.Y. Circulating autoantibodies against beta-adrenergic receptors in patients with heart diseases / Y.Y. Li // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 1992. Vol. 72(10). pp. 584–586.

16. Noble O.F. Autoimmune heart disease / O. F. Noble // Circulation. 1971. Vol. 44. pp. 159–162.

17. O'Rourke R.A. Report of the joint international society and federation of cardiology world Health Organisation task force on recommendations for standartization of measurements from M-mode echokardiograms / R.A. O'Rourke, P. Hanrath, W.N. Henry [et al.] // Circulation. 1984. Vol. 69, no. 4. pp. 854A–857A.

18. Pummerer C. Identification of cardiac myosin peptides capable of inducing autoimmune myocarditis in BALB/c mice / C. Pummerer, K. Luze, G. Grassl [et al.] // J. Clin. Invest. 1996. Vol. 97. pp. 2057–2062.

19. Wallukat G. Agonist-like beta-adrenoceptor antibodies in heart failure / G. Wallukat, J. Müller, S. Podlowski [et al.] // Am. J. of Cardiology. 1999. Vol. 83. Issue 12. pp. 75–79.

20. Warraich R.S. Immunoglobulin G3 cardiac myosin autoantibodies correlate with left ventricular dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy: immunoglobulin G3 and clinical correlates / R.S. Warraich, M. Noutsias, I. Kazak [et al.] // Am. Heart J. 2002. Vol. 143. no. 6. pp. 1076–1084.

21. Wenzel, K.  $\alpha$ 1A-Adrenergic Receptor-Directed Autoimmunity Induces Left Ventricular Damage and Diastolic Dysfunction in Rats / K. Wenzel, G. Wallukat, F. Qadri [et al.] // PLoS One. 2010. Vol. 5(2). e9409. doi: 10.1371/journal.pone.0009409.

22. Zhang, L. Autoantibodies against the myocardium beta 1-adrenergic and M2-muscarinic receptors in patients with heart failure / L. Zhang, D. Hu, X. Shi [et al.] // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2001. Vol. 40(7). pp. 445–44.

## Рецензенты:

Куликов А.Н., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, главный специалист по функциональной диагностике, ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», г. Санкт-Петербург;

Бернштейн Л.Л., д.м.н., профессор кафедры кардиологии им. М.С. Кушаковского, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 27.11.2013.