

# Роль циркулирующих аутоантител к белкам кардиомиоцитов в структурных и функциональных изменениях сердца у больных хроническим миокардитом

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

<sup>1</sup>ФГКВБОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет

**Резюме.** Доказательства, которые постепенно собираются, предполагают важную роль иммунной системы в течении сердечной недостаточности. У большинства пациентов с заболеваниями сердца нарушения гуморального иммунитета с образованием кардиодепрессорных аутоантител могут играть функциональную роль в сердечной дисфункции. Это исследование оценивает роль аутоантител к кардиомиозину. Были обследованы 52 больных хроническим миокардитом (в возрасте от 14 лет до 61 года). Основными методами обследования были клинический и биохимический анализы крови, электрокардиография, суточное мониторирование электрокардиографии по Холтеру, эхокардиография. Для выявления аутоантител к кардиомиозину использовался иммуноферментный анализ в модификации ELISA. Данные аутоантитела коррелируют с миокардиальным воспалением. Кроме того, они связаны со структурными изменениями сердца (гипертрофия, дилатация) и сердечной дисфункцией (сократимость, ритм и проводимость). Степень выраженности этих нарушений связана с тяжестью хронической сердечной недостаточности.

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

## The role of circulating autoantibodies in relation to proteins in structural cardiomyocytes and functional changes of the heart in patients with chronic myocarditis

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

<sup>1</sup>S.M.Kirov Military Medical Academy, St.-Petersburg;

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

<sup>3</sup>St.-Petersburg State University

**Summary.** 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. This study evaluates the role of autoantibodies to the cardiac myosin. We examined 52 patients (from 14 till 61 years) with chronic myocarditis. 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. Also they are associated with structural changes of the heart (hypertrophy, dilation) and cardiac dysfunction (contractility, rhythm and conduction). The degree of expression of these disorders is related to the severity of chronic heart failure.

**Key words:** autoantibodies, immunoglobulines, cardiac myosin, heart diseases.

### Сведения об авторах

**Гладышева Эльвира Валерьевна** – врач-кардиолог клиники военно-морской и госпитальной терапии ФГКВБОУ ВПО ВМА им. С.М.Кирова

**Гришаев Сергей Леонидович** – д-р мед. наук, доц., зам. нач. каф. военно-морской и госпитальной терапии ФГКВБОУ ВПО ВМА им. С.М.Кирова

**Никифоров Виктор Сергеевич** – д-р мед. наук, проф. каф. функциональной диагностики ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова

**Свистов Александр Сергеевич** – д-р мед. наук, проф., нач. каф. военно-морской и госпитальной терапии ФГКВБОУ ВПО ВМА им. С.М.Кирова. E-mail: vmgt@yandex.ru

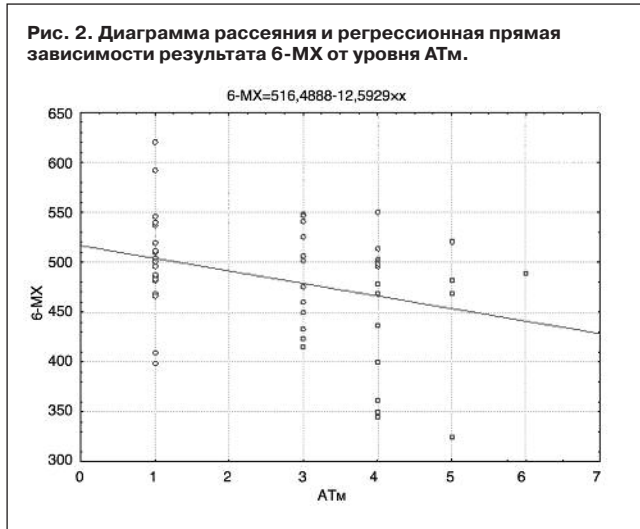
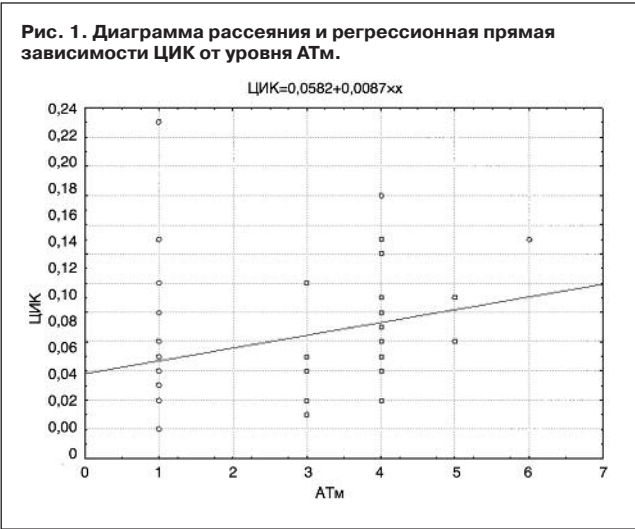
**Солнцев Владислав Николаевич** – ст. науч. сотр. математико-механического факультета ФГБОУ ВПО СПбГУ

**И**ммунные механизмы повреждения играют важную роль в развитии некоронарогенного поражения сердца [1–4]. Роль антимиокардиальных антител неоднозначна [5, 6]. В ряде работ было показано, что циркуляция разных аутоантител к белкам кардиомиоцитов вызывает снижение систолической функции сердца или сопряжена с дилатацией его камер [7]. В последние годы появляется все больше работ, посвященных влиянию аутоанти-

тел к разным кардиальным антигенам (актину, миозину, тропонину I,  $\beta$ - и  $\alpha$ -адренорецепторам,  $M_2$ -мукардиновым рецепторам) на проявления, особенно степени течения и степень тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН) [8–10]. Неудовлетворительное количество данных об исследовании иммунного ответа при разной кардиальной патологии, а также о взаимосвязи аутоантител к белкам кардиомиоцитов со структурными и функциональ-

**Таблица 1. Результаты однофакторного дисперсионного анализа взаимосвязи АТм с лабораторными показателями у обследуемых**

Показатели	Группы больных		F-критерий Фишера	Значимость различий, p
	АТм<0,1 (n=43)	АТм>0,1 (n=19)		
Титр кардиального антигена в крови	1,20±0,50	0,10±0,002	37,80	0,00001
Концентрация ЦИК в крови, ЕД	0,06±0,005	0,1±0,008	7,05	0,012



ными показателями сердечно-сосудистой системы, клиническими проявлениями ХСН и о возможности использования в диагностике данных лабораторных тестов послужило основанием для проведения этой работы.

Целью нашего исследования было изучение особенностей иммунного ответа у больных хроническим миокардитом и выявление связи антител к миокарду (АТм) и иммуноглобулинов (Ig) классов А и G к кардиомиозину со структурно-функциональными изменениями миокарда и проявлениями ХСН.

**Материалы и методы**

В исследование были включены 52 больных хроническим миокардитом мужского (n=23) и женского (n=29) пола в возрасте от 14 лет до 61 года, средний возраст обследованных составил 33 года. Диагноз миокардита у пациентов данной группы устанавливался в два этапа. На I этапе использовались большие и малые диагностические критерии неревматических миокардитов по NYHA (New York Heart Association; 1973) в соответствии с диагностическим правилом: сочетание предшествующей инфекции с любыми двумя большими критериями или одним большим и двумя малыми критериями является достаточным для постановки только предварительного диагноза «миокардит».

II этапом было установление окончательного диагноза. Наличие текущего миокардита обязательно подтверждалось после проведения дополнительного обследования при обнаружении накопления аутолейкоцитов, предварительным меченных <sup>99</sup>Tc – гексаметилпропиленаминооксимом 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 [11].

Согласно общепринятым критериям хронического течения миокардита исключали острый и подострый миокардит. Критериями исключения из исследования также были заболевания соединительной ткани, круп-

ноочаговый постинфарктный кардиосклероз, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы.

Каждому пациенту, включенному в исследование, проводилось обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза, физикальное исследование, расчет индекса шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН по В.Ю.Мареву (2000 г.). Для оценки воспалительного синдрома по стандартным методикам выполнялись общеклиническое и биохимическое исследование крови, при которых учитывались уровень лейкоцитоза, скорость оседания эритроцитов, концентрация фибриногена, С-реактивного белка и сиаловых кислот. С помощью иммуноферментного анализа в модификации ELISA на базе научно-производственной лаборатории «Хеликс» (г. Санкт-Петербург) оценивался уровень специфических Ig классов А и G к кардиомиозину. Электрокардиография (ЭКГ) с регистрацией стандартных, усиленных отведений от конечностей и грудных отведений выполнялась с помощью электрокардиографа «MAC 5000», мониторинг ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ) – с помощью системы одно-, двух-, трехсуточного мониторинга «Союз-ДМС», эхокардиография – с помощью ультразвуковой системы Vivid 7 (GE Healthcare).

**Результаты**

В ходе исследования была выявлена взаимосвязь АТм и Ig А и G к кардиомиозину с группами показателей, отражающими иммуновоспалительный процесс в миокарде, и размерами камер сердца, его глобальной сократительной способностью, характером сердечных аритмий и клиническими проявлениями ХСН.

Референсным уровнем АТм, согласно методике, считался показатель 0,1. В связи с этим больные каждой группы были разделены на подгруппы с уровнем Ig менее 0,1 и более 0,1.

При оценке взаимосвязи уровня АТм с показателями, отражающими иммуновоспалительный процесс, выявлена их достоверная связь (табл. 1).

При корреляционном анализе у исследуемой группы больных (рис. 1) также выявлена значимая прямая

**Таблица 2. Результаты однофакторного дисперсионного анализа взаимосвязи Ig G к кардиомиозину и лабораторных показателей у обследуемых**

Показатели	Группы больных		F-критерий Фишера	Значимость различий, p
	Ig G<0,3	Ig G>0,3		
Титр кардиального антигена в крови	1,17±0,2	0,01±0,01	12,11	0,001
Концентрация С-реактивного белка в крови	0,61±0,13	0,82±0,4	4,79	0,033
Суммарный индекс лейкоцитарной инфильтрации	1,54±0,3	2,77±0,4	15,93	0,0002

**Таблица 3. Результаты однофакторного дисперсионного анализа взаимосвязи Ig A к кардиомиозину и лабораторных показателей у обследуемых**

Показатели	Группы больных		F-критерий Фишера	Значимость различий, p
	Ig A<0,3	Ig A>0,3		
Титр кардиального антигена в крови	1,16±0,40	0,58±0,33	4,73	0,034
Концентрация сиаловых кислот в крови, г/л	2,25±0,13	2,36±0,09	4,09	0,048

**Таблица 4. Результаты однофакторного дисперсионного анализа взаимосвязи Ig G к кардиомиозину и инструментальных показателей у обследуемых**

Показатели	Группы больных		F-критерий Фишера	Значимость различий, p
	АТм<0,1 (n=43)	АТм>0,1 (n=19)		
Фракция выброса, %	62,6±0,12	56,2±0,19	8,40	0,006
Наличие блокады ПНПГ, %	11,3±0,09	13,6±0,11	11,88	0,001
Наличие политопных желудочковых экстрасистол по ХМ ЭКГ, n	44,8±0,01	1,5±0,01	7,10	0,011

Примечание. Здесь и в табл. 5: ПНПГ – правая ножка пучка Гиса.

**Таблица 5. Результаты однофакторного дисперсионного анализа взаимосвязи Ig G к кардиомиозину и инструментальных показателей у обследуемых**

Показатели	Группы больных		F-критерий Фишера	Значимость различий, p
	Ig G<0,3	Ig G>0,3		
Размер ЛЖ (диастола), мм	49,3±0,06	54,2±1,12	5,71	0,021
Размер ЛЖ (систола), мм	33,8±0,08	38,2±1,18	6,61	0,013
Фракция выброса, %	65,5±0,74	52,4±1,08	11,49	0,001
ММЛЖ, г	190±1,43	228,2±1,78	4,82	0,033
ИММЛЖ	103,6±1,07	124,5±6,87	5,53	0,023
Наличие блокады ПНПГ, %	10,4±0,08	13,8±0,04	6,32	0,015
Наличие блокады ЛНПГ, %	5,1±0,22	11,8±0,09	10,45	0,001
Количество желудочковых экстрасистол в 1 ч по ХМ ЭКГ, n	44,9±0,35	119,5±1,76	10,48	0,002
Наличие пауз ЧСС по ХМ ЭКГ, n	1,02±0,08	1,2±0,09	7,86	0,007

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений.

**Таблица 6. Результаты однофакторного дисперсионного анализа взаимосвязи Ig A к кардиомиозину с инструментальными показателями у больных кардиальной патологией**

Показатели	Группы больных		F-критерий Фишера	Значимость различий, p
	Ig A<0,3	Ig A>0,3		
ММЛЖ, г	190,1±1,06	210,0±2,09	5,41	0,024
Наличие блокады ЛНПГ, %	9,6±0,03	11,4±0,07	9,65	0,003
Наличие желудочковых экстрасистол на ЭКГ в покое, n	11,6±0,06	12,8±0,10	4,37	0,041
Наличие политопных желудочковых экстрасистол по ХМ ЭКГ, n	9,5±0,49	40,4±2,20	6,37	0,014
Наличие фибрилляции предсердий по ХМ ЭКГ, n	1,6±0,09	6,7±0,25	9,15	0,003
Наличие АВ-блокады по ХМ ЭКГ, n	10,1±0,07	12,9±0,07	11,82	0,037

Примечание. АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада.

связь ( $p<0,05$ ) концентрации АТм с маркером воспаления – уровнем циркулирующих иммунных комплексов – ЦИК ( $r=0,32$ ).

Диагностически значимым уровнем Ig A и G к кардиомиозину, согласно методике, считался показатель 0,3. В связи с этим больные каждой группы были разделены на подгруппы с уровнем Ig менее 0,3 и более 0,3.

При оценке взаимосвязи уровня Ig A и G к кардиомиозину с показателями, отражающими иммуновос-

палительный процесс, выявлена их достоверная связь, причем значимость каждого Ig была разной (табл. 2, 3).

При корреляционном анализе у исследуемых групп больных также выявлена значимая прямая связь ( $p<0,05$ ) концентрации Ig G к кардиомиозину с маркером воспаления – суммарным индексом накопления меченых аутолейкоцитов в миокарде ( $r=0,34$ ).

Рис. 3. Диаграмма рассеяния и регрессионная прямая зависимости индекса ШОКС от уровня Ig G к кардиомиозину.

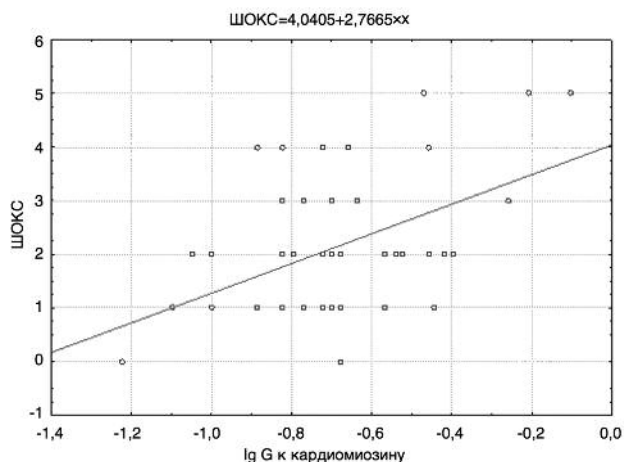


Рис. 5. Диаграмма рассеяния и регрессионная прямая зависимости результата 6-МХ от уровня Ig A к кардиомиозину.

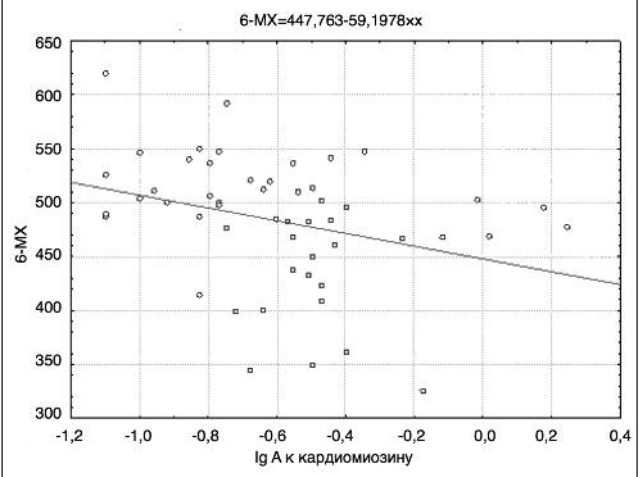
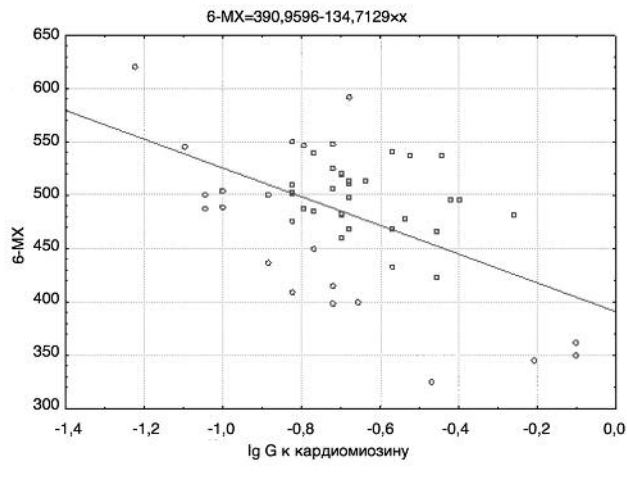


Рис. 4. Диаграмма рассеяния и регрессионная прямая зависимости результата 6-МХ от уровня Ig G к кардиомиозину.



При изучении взаимосвязи уровня АТм с показателями, отражающими морфофункциональное состояние сердца (ХСН), выявлена достоверная связь с параметрами, характеризующими структурные изменения сердца (гипертрофию, дилатацию), нарушения его функций (сократимости, ритма и проводимости) у больных миокардитом (табл. 4).

При корреляционном анализе у исследуемых групп больных (рис. 2) также выявлена значимая связь ( $p < 0,05$ ) концентрации АТм с показателем, отражающим морфофункциональное состояние сердца (ХСН), – результатом теста 6-минутной ходьбы – 6-МХ ( $r = -0,52$ ).

При изучении взаимосвязи уровня Ig A и G к кардиомиозину с показателями, отражающими морфофункциональное состояние сердца (ХСН), выявлена достоверная связь с параметрами, характеризующими структурные изменения сердца (гипертрофию, дилатацию), нарушения его функций (сократимости, ритма и проводимости) у больных миокардитом (табл. 5, 6). Диагностическая ценность Ig A и G в группах была разной. Значимой связи АТм с данными показателями не обнаружено.

При корреляционном анализе у исследуемых больных также выявлена значимая связь ( $p < 0,05$ ) концентрации Ig G к кардиомиозину с показателями, от-

ражающими морфофункциональное состояние сердца (ХСН), – массой миокарда левого желудочка – ММЛЖ ( $r = 0,33$ ), индексом ММЛЖ – ИММЛЖ ( $r = 0,27$ ), наличием блокады левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) на ЭКГ ( $r = 0,51$ ), наличием отеков ( $r = 0,28$ ), расширением перикардиальных границ сердца ( $r = 0,27$ ), индексом ШОКС (рис. 3;  $r = 0,48$ ), результатом 6-МХ (рис. 4;  $r = -0,52$ ).

При корреляционном анализе также выявлены значимая связь ( $p < 0,05$ ) концентрации Ig A к кардиомиозину с показателями, отражающими морфофункциональное состояние сердца (ХСН), – систолическим размером ЛЖ ( $r = 0,28$ ), ИММЛЖ ( $r = 0,29$ ), диастолическим размером левого предсердия ( $r = 0,29$ ) и отрицательная связь с продолжительностью интервала PQ на ЭКГ ( $r = 0,28$ ) и результатом 6-МХ (рис. 5;  $r = -0,31$ ).

В результате проведенного исследования была установлена достоверная положительная корреляция между увеличением концентрации в крови АТм и показателями, отражающими иммунное воспаление, нарушения проводимости и ритма сердца. Была выявлена достоверная связь между увеличением концентрации в крови Ig G к кардиомиозину с показателями, отражающими активность воспаления (накопление лейкоцитов в миокарде), увеличение (гипертрофию) миокарда и нарушение проводимости сердца (блокаду ЛНПГ). Чем выше концентрация Ig G в крови, тем более выраженная дилатация камер сердца наблюдалась у больных миокардитом. При анализе иммунологических показателей обращено внимание на последовательную смену в крови концентрации кардиального антигена и Ig G и А к кардиомиозину. Так, у пациентов, имеющих повышенное содержание кардиального антигена в крови, количество Ig G и А к кардиомиозину было незначительным. При возрастании в крови титра Ig G и А содержание кардиального антигена, наоборот, снижалось.

Проведенный анализ показал, что Ig A к кардиомиозину у больных миокардитом имеют меньшее самостоятельное значение, чем Ig G. Тест определения Ig A к кардиомиозину у больных миокардитом во многом дублирует показатели Ig G. У больных хроническим миокардитом часто обнаруживаются антимиозиновые антитела, причем в дебюте заболевания они встречаются в 52% случаев и сохра-

няются в дальнейшем у 76% из них и не определяются ни у одного из больных, первоначально негативных по антимиозиновым антителам. Наличие антимиозиновых аутоантител связано с ухудшением систолической функции и развитием диастолической дисфункции у больных хроническим миокардитом.

### Выводы

1. Выявлена значимая связь между увеличением концентрации в крови АТм, Ig A и G к кардиомиозину с показателями, отражающими активность воспаления, у больных миокардитом. Их уровень может использоваться для оценки степени выраженности воспалительного процесса и вовлечения иммунного компонента в патогенез заболевания у больных миокардитом.
2. Выявлена значимая связь между увеличением концентрации в крови Ig A и G к кардиомиозину с показателями, отражающими структурные изменения сердца (гипертрофию, дилатацию), нарушения его функций (сократимости, ритма и проводимости) у больных миокардитом. Степень выраженности этих нарушений соотносится с функциональным классом ХСН, что подтверждается корреляцией с результатами 6-МХ и балльной оценкой тяжести сердечной недостаточности по ШОКС.
3. Исследование продемонстрировало, что Ig A к кардиомиозину у больных миокардитом имеют меньшее самостоятельное значение, чем Ig G.

### Литература

1. Горбаченков АА, Поздняков ЮМ. Хронические болезни миокарда. М.: Синергия, 2005.
2. Дерюгин МВ, Бойцов СА. Хронические миокардиты. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2005.
3. Палеев НР, Палеев ФН. Миокардиты. Иммунопатология миокардитов. Креативная кардиология. 2007; 1–2: 46–55.
4. Luo H, Wong J, Wong B. Protein degradation systems in viral myocarditis leading to dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2010; 85 (2): 347–56.
5. Caforio ALP, Mabon NJ, Tona F, McKenna WJ. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur J Heart Failure* 2002; 4: 411–7.
6. Mason JW. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovasc Res* 2003; 60 (1): 5–10.
7. Warraich RS, Noutsias M, Kazak I et al. Immunoglobulin G3 cardiac myosin autoantibodies correlate with left ventricular dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy: immunoglobulin G3 and clinical correlates. *Am Heart J* 2002; 143 (6): 1076–84.
8. Aso S, Yazaki Y, Kasai H et al. Anti-beta 1-adrenoreceptor autoantibodies and myocardial sympathetic nerve activity in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2009; 131 (2): 240–5.
9. Jabns R, Boivin V, Krapf T et al. Direct evidence for a  $\beta_1$ -adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2004; 113 (10): 1419–29.
10. Wenzel K, Wallukat G, Qadri F et al.  $\alpha_1$ -adrenergic receptor-directed autoimmunity induces left ventricular damage and diastolic dysfunction in rats. *PLoS One* 2010; 5 (2): e9409; doi: 10.1371/journal.pone.0009409
11. Радионужлидная диагностика для практических врачей. Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. Томск: SST, 2004; с. 99–102.

— \* —