

ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ КАК ФАКТОР РИСКА СМЕРТИ У БОЛЬНЫХ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ ВИРУСНОГО ГЕНЕЗА

Распутняк О.В.

*ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН»
(Киев)*

Работа посвящена изучению иммунопатологических реакций и их влияния на риск смерти у больных с ДКМП вирусно-паразитарного генеза.

Исследовано 49 пациентов с ДКМП вирусного генеза. Все пациенты получали оптимальную базовую терапию сердечной недостаточности, 9 пациентам были имплантированы ресинхронизационные искусственные водители ритма, одному из них выполнена успешная пересадка сердца (г. Минск), еще у одного пациента ресинхронизационная терапия была дополнена хирургической пластикой митрального и трикуспидального клапанов. В течение 3 лет умерло 6 (12%) пациентов.

Показатели гемодинамики левого желудочка в группах выживших и умерших пациентов достоверно не отличались.

Проведенные исследования факторов гуморального иммунитета показали, что у пациентов с ДКМП отмечалась высокая активность факторов иммунного воспаления (сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), С-реактивный белок (СРБ)), общего количества аутоантител. Однако у умерших больных степень выраженности увеличения данных показателей гуморального иммунитета была крайне высокой. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что гиперактивация аутоиммунных и иммуно-воспалительных реакций, а также значительное напряжение гуморального иммунитета являются медиаторами риска смерти у пациентов с ДКМП вирусного генеза.

Ключевые слова: *дилатационная кардиомиопатия, иммуно-патологические реакции, эндотелиальный сосудистый фактор роста, С-реактивный протеин.*

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – заболевание миокарда, характеризующееся развитием дилатации полостей сердца, развитием прогрессирующей сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма и проводимости, высоким риском тромбоэмболий и внезапной смерти [1, 2].

Патогенез ДКМП – проблема, которая остается нерешенной до настоящего времени из-за сложности этиологии этой патологии. Результаты клинических и фундаментальных исследований позволяют говорить о том, что ДКМП представляет собой исход гетерогенной группы заболеваний, поражающих миокард и вызывающих его механическую и электрическую дисфункцию [1].

Отсутствие окончательной ясности относительно механизмов развития и прогрессирования миокардиальной дисфункции обуславливает трудности диагностики, неудовлетворительные результаты лечения, а следовательно, и плохой прогноз у пациентов с ДКМП [1, 2].

Главными патогенетическими механизмами развития ДКМП считают генетические нарушения, вирусную инфекцию и аутоиммунные реакции [1, 2, 3].

Гипотеза о вирусной инфекции как об одном из этиологических факторов ДКМП возникла еще в 70-х годах прошлого столетия [4]. По мере накопления данных эта теория не только не утратила своей актуальности, но и получила дальнейшее развитие, трансформировавшись в одну из доминирующих теорий – вирусно-иммунологическую [2, 5, 6].

Роль иммунных нарушений в определении риска смерти у больных с ДКМП вирусного генеза остается малоизученной.

Цель работы – изучить иммуно-патологические реакции и их роль в риске смерти у больных с ДКМП вирусного генеза.

Материалы и методы. В исследование были включены 49 больных (мужчин – 32, женщин – 28, средний возраст $36,7 \pm 2,4$ года) с ДКМП. У всех больных имелась анамнестическая связь заболевания с перенесенной вирусной инфекцией.

Диагноз был установлен на основании жалоб пациентов, а также данных общеклинических, инструментальных и лабораторных методов исследования. Инструментальные методы исследования включали ЭКГ, рентгенографию, эхо-кардиографию, ангио-вентрикулографию. Все пациенты относились к IV функциональному классу по NYHA.

Всем больным определяли уровень Ig G к TORCH- и EBV-инфекции, изучали активность гуморальных факторов – уровень IgG, IgA, IgM, IgE, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) по Digeon, общее количество ауто-антител к тканям миокарда, сосудов, синовия, печени, почки, поджелудочной и щитовидной желез, лёгких и общему белку миелина в реакции потребления комплемента.

Для характеристики иммуно-воспалительной реакции определяли уровень медиаторов воспаления: СЭФР (сосудистый эндотелиальный фактор роста) и С-реактивного протеина (СРБ) ELISA-методом.

Все пациенты получали базовую терапию сердечной недостаточности. Ресинхронизационные искусственные водители ритма сердца (РИВРС) были имплантированы 8 больным, РИВРС в сочетании с пластикой митрального и трикуспидального клапанов – одному больному.

У одного пациента заболевание дебютировало внезапным развитием полной атрио-вентрикулярной блокады, что потребовало срочной имплантации двухкамерного искусственного водителя ритма сердца (ИВРС). В связи с быстрым прогрессированием клинических симптомов сердечной недостаточности и развитием полной блокады левой ножки пучка Гиса через 6 месяцев пациенту была выполнена замена двухкамерного ИВРС на ресинхронизационный ИВРС. Еще через 1 год, на фоне дальнейшего прогрессивного ухудшения клиники сердечной недостаточности при оптимальной базовой терапии сердечной недостаточности и регулярной оптимизации программы ресинхронизационного ИВРС, больному успешно выполнена пересадка сердца (г. Минск).

Плазмаферез применен у 18 больных. В течение периода наблюдения (3 года) выжили 43 больных (группа 1) и умерло 6 (12%) больных (группа 2).

Результаты. Проведенные исследования показали, что у всех больных были обнаружены значительно повышенные титры IgG к CMV, HSV I-II, EBV, а у 70% пациентов были выявлены также повышенные титры IgG к токсоплазме.

При коронаровентрикулографии у всех больных выявлена дилатация полостей сердца, преимущественно левых отделов, снижение сократимости левого желудочка при отсутствии нарушений его сегментарной сократимости и интактных коронарных артериях.

Показатели гемодинамики ЛЖ по данным эхокардиографии в обеих группах соответствовали критериям, принятым для ДКМП (ФВ <40%, конечно-диастолический раз-

мер ЛЖ >115% от нормы для соответствующего возраста с учетом площади тела), и достоверно отличались от соответствующих показателей в группе контроля. Результаты эхокардиографического исследования показателей гемодинамики левого желудочка представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели гемодинамики левого желудочка у исследуемых больных с ДКМП

Показатели	Группа контроля (n= 30)	Больные		p (группы 1 и 2)
		Выжившие (n=43) группа 1	Умершие (n=6) группа 2	
КДР, см	4,1±0,12	7,1±0,2*	6,9±0,4*	>0,05
КСР, см	2,6±0,1	6,0±0,2*	5,9±0,3*	>0,05
ФВ, %	66,0±2,2	28,7±1,3*	26,8±2,7*	>0,05
КДИ, мл/м ²	62,0±3,2	139,2±9,4*	148,0±18,9*	>0,05
КСИ, мл/ м ²	22,0±1,4	107,1±9,8*	105,8±17,8*	>0,05
УИ, мл/ м ²	43,0±2,4	44,5±2,8	42,0±1,5	>0,05
ЛП, см	3,8±0,55	5,8±0,9*	5,2±0,4*	>0,05

Примечание: КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР – конечно-систолический размер ЛЖ, КДИ – индекс конечно-диастолического объема ЛЖ; КСИ – индекс конечно-систолического размера ЛЖ; ФВ – фракция выброса ЛЖ; УИ – индекс ударного объема ЛЖ; ЛП – левое предсердие;

* – достоверность различий по сравнению с группой контроля

Как следует из табл. 1, КДР ЛЖ в группе выживших пациентов составил 173% , а в группе умерших – 168% относительно группы контроля. КСР ЛЖ в группе выживших составил 230%, а в группе умерших пациентов – 226% относительно группы контроля.

В группах выживших и умерших пациентов показатели гемодинамики ЛЖ достоверно не отличались. Так, ФВ ЛЖ была значительно снижена в обеих группах и составила 28,7±1,3% в группе выживших и 26,8±2,7% в группе умерших больных. Конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ и диаметр ЛП были даже незначительно больше в группе выживших пациентов, чем в группе умерших.

Таким образом, исследование гемодинамики ЛЖ выявило отсутствие критериев, которые могли бы быть предикторами прогноза смерти у больных с ДКМП вирусного генеза.

Результаты исследования факторов гуморального иммунитета представлены в табл. 2.

Проведенные исследования показали, что как у выживших, так и у умерших пациентов с ДКМП отмечалась высокая активность факторов иммунного воспаления (СЭФР, СРБ), общего количества аутоантител. Однако у умерших больных степень выраженности увеличения данных показателей гуморального иммунитета была крайне высокой.

Так, уровень СЭФР в группе выживших пациентов увеличен в 6 раз по сравнению с группой контроля, а в группе умерших – в 10 раз по сравнению с группой контроля. СРБ был увеличен в 6,3 раза в группе выживших больных относительно группы контроля, а в группе умерших больных этот показатель был увеличен в 11,5 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Показатели гуморального иммунитета у исследуемых больных с ДКМП

Показатели	Группа контроля (n= 30)	Больные ДКМП		P группы 1–2
		Выжившие – группа 1 (n=43)	Умершие – группа 2 (n=6)	
IgG (г/л)	10, 7±0,2	10,9±0,5	14,4±0,8	<0,05
IgA (г/л)	2,0±0,1	3,0±0,3	4,5±0,7	<0,05
IgM (г/л)	1,4±0,07	1,5±0,1	2,1±0,3	<0,05
IgE (МЕ/мл)	66,1±12,2	170,2±18,1	192,8±43,7	>0,05
ЦИК (ед. опт. пл)	44,8±2,5	46,2±2,5	50,3±9,8	>0,05
Суммарные аутоантитела (у.е.)	не определяются	147,3±5,3	202,03±15,9	<0,05
СЭФР (пг/мл)	129,7±15,7	761,5±102,5	1364,9±327,1	<0,05
СРБ (мг/л)	1,1±0,18	6,9±1,0	12,6±2,0	<0,05

Примечание: ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы,
СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста,
СРБ – С-реактивный протеин

Уровень IgG превышал нормальные величины у 43% умерших, тогда как в альтернативной группе уровень IgG превышал нормальные величины только у 13 % больных, IgA соответственно – у 25% больных, IgM – у 30% больных.

Выводы. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что гиперактивация аутоиммунных и иммуно-воспалительных реакций, а также значительное напряжение гуморального иммунитета являются медиаторами риска смерти у пациентов с ДКМП вирусного генеза.

Можно предположить, что при уровне ЭСФР более 900 пг/мл, а также аутоиммунизации при общем количестве аутоантител более 190 у.о. имеется высокий риск смерти у пациентов с ДКМП вирусного генеза, независимо от применения самых современных методов медикаментозной терапии, ресинхронизационной терапии, оперативного лечения, за исключением пересадки сердца.

Полученные нами предварительные данные требуют проведения более углубленных и детальных исследований роли аутоиммунных и иммуно-воспалительных реакций в процессах миокардиального повреждения у пациентов с ДКМП.

Литература

1. Рябенко Д.В. Дилатационная кардиомиопатия: актуальные аспекты иммунопатогенеза, достижения и перспективы новых подходов к лечению //Сердечная недостаточность. – 2011. – С. 12–24.
2. Catorio A.L.P., Daliento L., Angelini A., Bottaro S., Vinci A. et al. //Lupus. – 2005. – Vol. 14. – P. 652–655.
3. Afanasyeva M., Georgakopoulos D., Rose N.R. Autoimmune myocarditis cellular mediators of cardiac dysfunction// Autoimmune Rev. – 2004. – Vol. 3. – P. 476–486.

4. Burch G.E., Giles T.D. The role of viruses in the production of heart diseases //Am.J.Cardiol. – 1972. – Vol. 29. – P. 231–240.
5. Fujinami R.S. von Herrath M.G. Hhristen U., Whitton J.L. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease// Clin. Microbiol. Rev. – 2006. – Vol. 19 (1). – P. 84–90.
6. Goldman J.H., Mc Kenna W.J. Immunopathogenesis of dilated cardiomyopathy// Cur. Opin. Cardiol. – 1995. – Vol. 271. – P. 306–311.

ІМУНО-ПАТОЛОГІЧНІ РЕАКЦІЇ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ СМЕРТІ У ХВОРИХ ІЗ ДИЛАТАЦІЙНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ ВІРУСНОГО ГЕНЕЗУ

Распутняк О.В.

Робота присвячена вивченню імунно-патологічних реакцій та їх впливу на ризик смерті у хворих із ДКМП вірусного генезу.

Обстежено 49 пацієнтів з ДКМП вірусного генезу (середній вік $36,7 \pm 2,4$ р.). Всі пацієнти отримували оптимальну базову терапію серцевої недостатності, 9 хворим були імплантовані ресинхронізаційні прилади, одному з них виконана успішна пересадка серця (м. Мінськ), ще в одного пацієнта ресинхронізаційна терапія була доповнена хірургічною пластикою мітрального та трикуспідального клапанів. Протягом 3 років померло 6 (12%) пацієнтів.

Показники гемодинаміки лівого шлуночка в групах пацієнтів, що вижили, та померлих не відрізнялись вірогідно.

Проведені дослідження факторів гуморального імунітету показали, що в пацієнтів із ДКМП виявлена висока активність факторів імунного запалення (СЕФР, СРП), загальної кількості аутоантитіл, антитіл до міокарда. Але у померлих хворих ступінь вираженості збільшення даних показників гуморального імунітету був вкрай високим. Отримані результати дозволяють зробити висновок про те, що гіперактивація аутоімунних та імунно-запальних реакцій є медіаторами ризику смерті у пацієнтів із ДКМП вірусного генезу.

Ключові слова: дилатаційна кардіоміопатія, імунно-патологічні реакції, ендотеліальний судинний фактор росту, C-реактивний протеїн.

IMUNO-PATHOLOGIC REACTIONS AS PREDICTORS OF SURVIVAL IN DILATED CARDIOMYOPATHY OF VIRUSES GENESIS

Rasputniak O.

Resently, immune inflammation and virus infections have been reported as important players in heart failure progression in DCM patients. The search of death risk determinants remains topical for such patients. The aim of study was to investigate auto-immune reactions and their influence on death risk in virus genesis DCM pts.

The results of our study demonstrate that hyperactivation of autoimmune and immune-inflammatory reactions and considerable exertion of humoral immune response are risk factors for death in patients with DCM of virus genesis.

Key words: dilated cardiomyopathy, virus infection, immune-pathologic reactions, vessel endothelial growth factor, C-reactive protein.