

Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Усов Владимир Юрьевич, докт. мед. наук, профессор, руководитель лаборатории рентгеновских и томографических методов диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Баев Андрей Евгеньевич, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

УДК 616.12-005.4-008.46-07-08

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ И ПРОФИЛЬ КАРДИОТРОПНЫХ ВИРУСНЫХ АГЕНТОВ В МИОКАРДЕ У БОЛЬНЫХ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Е.В. Кручинкина^{1,2}, Т.Р. Рябова¹, Ю.В. Роговская^{1,2}, Р.Е. Баталов^{1,2}, В.В. Рябов^{1,2,3}

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский Томский государственный университет"

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск
E-mail: katy990@mail.ru

THE INCIDENCE AND PROFILE OF CARDIOTROPIC VIRAL ANTIGENS IN THE MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED CHRONIC HEART FAILURE WITH SYSTOLIC DYSFUNCTION OF ISCHEMIC ORIGIN

E.V. Kruchinkina^{1,2}, T.R. Ryabova¹, Yu.V. Rogovskaya^{1,2}, R.E. Batalov^{1,2}, V.V. Ryabov^{1,2,3}

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

²National Research Tomsk State University

³Siberian State Medical University, Tomsk

В данной статье представлены результаты обследования и лечения 12 пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Проведено исследование клеточного состава и профиля вирусов в ткани миокарда у больных, госпитализированных в НИИ кардиологии (Томск) в период с 2015 по 2016 гг. Показана частота встречаемости воспаления и присутствия вируса в миокарде у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с декомпенсацией ХСН.

Ключевые слова: декомпенсация хронической сердечной недостаточности, воспалительная кардиомиопатия, эндомикардиальная биопсия, иммуногистохимический анализ.

This article presents the results of examination and treatment of 12 patients with decompensated chronic heart failure (CHF). The heart cellular composition and profile of viruses in the myocardial tissue were studied in patients hospitalized to the Cardiology Research Institute in Tomsk during the period from 2015 to 2016. Study showed the frequencies of inflammation and the presence of viruses in the myocardium in patients with coronary heart disease (CHD) and decompensated CHF.

Key words: decompensated heart failure; ischemic heart disease, inflammatory cardiomyopathy, endomyocardial biopsy, immunohistochemistry.

Введение

Декомпенсация ХСН является актуальной медицинской и социальной проблемой современного общества. Количество случаев ХСН в настоящее время в европейских странах составляет 15 млн, в США – 5,7 млн [1], в РФ – 7,9 млн [2]. Из них 49% случаев в РФ приходится на госпитализацию по поводу декомпенсации ХСН [3].

В 70% случаев ИБС [4] и в 10–15% ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) как следствие ремоделирования левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда выступают этиологическими факторами декомпенсации ХСН [5]. За последние 30 лет удалось добиться снижения смертности от ИБС на 40% за счет эффективного инвазивного и медикаментозного лечения [6]. В свою очередь, применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, бета-блокаторов и девайсной терапии достоверно снизили риск смерти от ХСН на 14–19, 23 и 20% соответственно [7]. Тем не менее, уровень смертности остается высоким: ~50% людей с ХСН умирают в течение 5 лет [8, 9], количество случаев острой декомпенсации ХСН не снижается.

Это свидетельствует о недостаточности наших знаний о патофизиологии ХСН, ее прогрессировании и декомпенсации. Вопросам воспалительных реакций при ХСН уделяется большое значение [10], сформирована парадигма воспаления при ХСН. Однако результаты экспериментальных и поисковых клинических исследований не привели к появлению эффективной противовоспалительной стратегии при синдроме ХСН [11, 12].

Это послужило причиной проведения исследования, направленного на изучение молекулярно-клеточного фенотипа воспаления в ткани миокарда (вирусное, вирусное и аутоиммунное воспаление, аутоиммунное) у больных ИБС с декомпенсацией ХСН и/или прогрессирующей дилатацией сердца [13].

Материал и методы

В исследование включено 12 больных с симптомами декомпенсации ХСН и систолической дисфункцией ишемического генеза, проходивших лечение в отделении неотложной кардиологии НИИ кардиологии (Томск) в период с 2015 по 2016 гг. В состав обследованных больных входили: 11 мужчин – 91,67% и 1 женщина – 8,3% в возрасте от 51 до 75 лет (средний возраст – $61,08 \pm 8,3$ лет).

В исследование включаются больные не старше 75 лет с клиническими проявлениями декомпенсации ХСН II–IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA со сниженной (<40%) фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), с успешно выполненной ангиопластикой и/или коронарным шунтированием, не ранее 6 мес. до вступления в исследование. Данное исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov, идентификационный номер: NCT02649517, протокол клинического исследования опубликован [14].

Критериями исключения являются: острый коронарный синдром менее чем за 6 мес. до госпитализации; гемодинамически значимые клапанные пороки сердца; тромбоз правого предсердия или правого желудочка; со-

стояние после операции, затрудняющей доступ к правому желудочку (кава-фильтры, пликация полых вен, операция Мастарда или Сеннинга по поводу d-транспозиции магистральных артерий, механический протез трехстворчатого клапана); наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, которые могли бы повлиять на течение основного заболевания и результаты исследования. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии (Томск).

Всем больным выполняется коронарная ангиография (КАГ) с целью исключения значимого стеноза коронарных артерий, рестеноза стента, окклюзии артериальных и венозных шунтов. Больные получали лекарственную терапию согласно российским и международным рекомендациям по лечению ИБС и ХСН. Клинико-функциональные параметры оценивали при помощи следующих методик: шкала оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева, тест с 6-минутной ходьбой, динамика ФК ХСН и ИБС.

После КАГ, при отсутствии показаний для реваскуляризации миокарда, проводилась эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) правого желудочка для подтверждения/исключения воспалительного компонента в ткани миокарда.

ЭМБ проводилась под контролем рентгенографии через бедренную вену. Данные были получены при помощи иммуногистохимического анализа (ИГХ) фрагментов сердечной мышцы с помощью набора моно- и поликлональных антител к энтеровирусу, вирусу герпеса человека 1, 2 и 6-го типа, аденовирусу, и вирусу Эпштейна–Барра и парвовирусу B19, системы визуализации HRP DAB (horseradish peroxidase – 3,3'-diaminobenzidine, пероксидаза хрена – 3,3'-диаминобензидин) на современном универсальном прямом исследовательском микроскопе. Критерии активности миокардита оценивались по Далласским критериям [15].

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью программы Excel 2010 и STATISTICA 10.0 (Stat Soft Inc., Tulsa OK, USA). Проверка гипотезы о гауссовском распределении проводилась по критериям Колмогорова–Смирнова. Выборочные параметры представлены в таблицах в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение или в виде абсолютного числа больных (n) и в %. При ненормальном распределении корреляция оценена по Спирмену. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

Результаты

Клинико-anamnestические данные исследуемых больных представлены в таблице 1. Средний возраст всех включенных пациентов составил $61,08 \pm 7,84$ года, среди них было 91,67% мужчин и 8,3% женщин. Наиболее встречаемыми симптомами декомпенсации ХСН при поступлении были: увеличение печени, отеки голеней, хрипы в легких и перебои в работе сердца.

При анализе таблицы 1 видно, что у пациентов с декомпенсацией ХСН наблюдались низкая ФВ ЛЖ

Таблица 1

Клинико-анамнестические данные

Показатели	M±σ, n, %
Возраст (лет)	61,08±7,84
Пол	
М	11(91,67%)
Ж	1(8,3%)
Цианоз губ	5(41,67%)
Одышка в покое	3(25%)
Повышение массы тела в последнюю неделю	1(8,33%)
Положение в постели: горизонтальное, полусидящее	2(16,67%)/1(8,33%)
Набухание шейных вен	3(25%)
Перебои в сердце	6(50%)
Хрипы в легких	6(50%)
Увеличение печени	9(75%)
Отеки голеней	8(66,67%)
ЧДД, вд./мин	19,58±3,12
ЧСС, уд./мин	76,17±16,35
САД, мм рт. ст.	120±17,83
ДАД, мм рт. ст.	75,83±10,74
При поступлении	
Креатинин, мкмоль/л	119,41±36,43
Мочевина, ммоль/л	8,81±4,92
Гемоглобин, г/л	141±15,78
Лейкоциты, 10 ⁹ /мм ³	7,72±1,48
Моноциты, %	7,01±2,33
ФВ ЛЖ	29,17±9,4

Примечание: ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таблица 2

Результаты ЭМБ

Показатели	Абс.	%
Встречаемость воспалительного инфильтрата	7	58,33
Вирус-позитивность воспалительного инфильтрата	10	83,33
Лимфогистиоцитарные инфильтраты в интерстициальной ткани (>14 и 7–10)	3	25
Интерстициальный фиброз	8	66,67
Субэндокардиальный фиброз	4	33,33
Некроз в миокарде	2	16,67
Склероз миокарда	4	33,33
Энтеровирус	7	63,64
Парвовирус В19	0	0
Вирус герпеса человека 1-го типа	0	0
Вирус герпеса человека 2-го типа	0	0
Вирус герпеса человека 6-го типа	7	63,64
Аденовирус	0	0
Вирус Эпштейна–Барра	4	36,36
Цитомегаловирус	0	0
Всего	12	100

(29,17±9,4), увеличение печени, хрипы в легких, перебои в работе сердца и выраженный отечный синдром, при нормальном уровне систолического АД, ЧСС и ЧДД.

Основные показатели ЭМБ представлены в таблице 2.

Нами отмечено, что при декомпенсации ХСН у большей части больных, согласно Далласским критериям [15], присутствует воспалительный процесс в миокарде.

У 3 больных (25%) выявлен активный миокардит, у 4 (33,33%) – признаки хронического миокардита; у остальных 5 обследуемых больных (41,67%) признаков миокардита не было выявлено. При проведении ИГХ одному больному не определялись вирусные антигены. У 2 (18,18%) больных не был обнаружен вирусный агент в ткани миокарда. Наиболее встречаемое сочетание представлено энтеровирусом с вирусом Эпштейна–Барра – 4 (36,36%) и энтеровирусом с вирусом герпеса человека 6-го типа – 4 (36,36%). Выявлена корреляция между воспалительным инфильтратом и наличием энтеровируса, и вируса Эпштейна–Барра ($p=0,05$; $r=0,62$ и $r=0,58$ соответственно). При сравнении таблиц 1 и 2 отмечается обратная зависимость между наличием хрипов в легких и присутствием энтеровируса ($p<0,05$; $r=-0,65$), а также увеличением размеров печени как проявлением застоя по большому кругу, и наличием вируса герпеса человека 6-го типа ($p<0,05$; $r=-0,61$).

Обсуждение

В последнее время уделяется большое внимание клеточному составу в ткани миокарда при заболеваниях сердца, ХСН не является исключением. Сформулирована воспалительная парадигма ХСН [15, 16]. Проводились клинические исследования, направленные на изучение сыровороточных показателей воспаления [17] и маркеров моноцитов [18] у больных с декомпенсацией ХСН. Однако в доступной нам литературе мы не обнаружили работ, в которых определялись клеточный состав и влияние вирусов в ткани миокарда на течение ХСН.

На данный момент результаты исследования показали, что пациенты, госпитализированные по поводу декомпенсации ХСН, имели признаки миокардита в 7 (58,33%) случаях. В большинстве случаев выявлено присутствие вируса в ткани миокарда – 9 (81,82%). В настоящее время набор больных в исследование продолжается, но полученные уже результаты позволяют нам предположить, что воспаление и присутствие вируса в миокарде играет значимую роль в развитии декомпенсации ХСН.

Выводы

Представлена частота встречаемости воспаления и вирусных агентов в ткани миокарда у больных с декомпенсацией ХСН, а также выявлены наиболее встречаемые вирусы, которыми оказались энтеровирус и вирус герпеса человека 6-го типа.

Литература

1. Miro O., Peacock F.W., McMurray J.J. et al. European Society of Cardiology– Acute Cardiovascular Care Association position paper on safe discharge of acute heart failure patients from the emergency department // Eur. Heart J.: Acute Cardiovasc. Care. – 2016. – Vol. 10. – P. 1–10.
2. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Новые рекомендации по диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (диастолической сердечной недостаточности) // Сердечн. недостат. – 2013. – № 5. – С. 297–300.
3. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и ле-

- чению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечн. недостат. – 2013. – № 7. – С. 379–472.
4. Козырев О.А., Никонорова И.В. Нейроэндокринные соотношения у женщин с хронической сердечной недостаточностью // Вестн. нов. мед. технологий. Электронный журнал. – 2015. – № 3. – С. 1–5.
 5. Маслов Л.Н., Рябов В.В., Сазонова С.И. Клеточная трансплантация в лечении инфаркта миокарда: проблемы и перспективы // Вестн. трансплантологии и искусственных органов (Москва). – 2003. – № 4. – С. 78–86.
 6. Оганов Р.Г. Новые возможности улучшения качества и продолжительности жизни больных стабильной ишемической болезнью сердца // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2015. – № 1. – С. 11–13.
 7. Thomsen M.M., Lewinter Ch., Kober L. Varying effects of recommended treatments for heart failure with reduced ejection fraction: meta-analysis of randomized controlled trials in the ESC and ACCF/AHA guidelines // ESC Heart Failure. – 2016. – Vol. 10. – P. 1–10.
 8. Hobbs F.D., Roalfe A.K., Davis R.C. et al. Research Practices Consortium (MidReC). Prognosis of all cause heart failure and borderline left ventricular systolic dysfunction: 5 year mortality follow-up of the Echocardiographic Heart of England Screening Study (ECHOES) // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, No. 6. – P. 1128–1134.
 9. Roger V.L. Epidemiology of heart failure // NIH Public Access. – 2013. – Vol. 113, No. 6. – P. 646–659.
 10. Rogovskaya Yu., Botalov R., Ryabov V. et al. Role of inflammation, viruses and tissue macrophages in the development of idiopathic arrhythmia and heart failure // Key Engineering Materials. – 2016. – Vol. 683. – P. 487–492.
 11. Ковалева О.Н. Коррекция цитокиновой агрессии при сердечной недостаточности: теоретические предпосылки и практические реалии // Сердечн. недостат. – 2011. – № 2. – С. 93–100.
 12. Briasoulis A., Androulakis E., Christophides Th. et al. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure // Heart Fail. Rev. – 2016. – Vol. 21, No. 2. – P. 169–176.
 13. Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Рябова Т.Р. и др. Случай псевдокоронарного варианта клинического течения воспалительной вирусной кардиомиопатии // Сиб. мед. журн. (Томск). – 2015. – Т. 30, № 4. – С. 60–65.
 14. Ryabov V.V., Kruchinkina E.V., Rogovskaya Yu.V. et al. Clinical and morphological characteristics of chronic inflammation in the myocardium in patients with decompensated chronic heart failure accompanied by ischemic systolic dysfunction: study protocol for an open-label nonrandomized trial // Clin. Trials in Degenerative Diseases. – 2016. – No. 4. – In press.
 15. Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on a etiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2636–2648.
 16. Харченко Е.П. Сердечная недостаточность: патогенетический континуум и биомаркеры // Кардиология. – 2012. – № 3. – С. 53–64.
 17. Костенко В.А., Арискина О.Б., Осипова И.В. и др. Элементы системного воспалительного ответа и клинические параллели у пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью // Сиб. мед. журн. (Томск). – 2014. – Т. 29, № 3. – С. 37–40.
 18. Goonewardena S.N., Stein A.B., Tsuchida R.E. et al. Monocyte subsets and inflammatory cytokines in acute decompensated heart failure // J. Cardiac Fail. – 2016. – Vol. 22, No. 5. – P. 358–365.

Поступила 11.01.2017

Сведения об авторах

Кручинкина Екатерина Владимировна, аспирант отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, младший научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет».

Адреса: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а; 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36.

E-mail: katy990@mail.ru.

Рябова Тамара Ростиславовна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения ультразвуковой и функциональной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: rtrtom@mail.ru.

Роговская Юлия Викторовна, канд. мед. наук, заведующая патологоанатомическим отделением Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, старший научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет».

Адреса: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а; 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36.

E-mail: mynga@sibmail.com.

Баталов Роман Ефимович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: romancer@cardio.tsu.ru.

Рябов Вячеслав Валерьевич, докт. мед. наук, руководитель отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ведущий научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Адреса: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а; 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36; 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.