

УДК 616.127-002+616.988.23-097.1/.3

© А. С. Прилуцкий, Ю. И. Жданюк, 2013.

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЕЙ ИНТЕРЛЕЙКИНА-8 И СПЕЦИФИЧЕСКИХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ КЛАССОВ А, М, G У БОЛЬНЫХ ЭНТЕРОВИРУСНЫМ МИОКАРДИТОМ

А. С. Прилуцкий, Ю. И. Жданюк

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, 83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича 16,
e-mail: aspr@mail.ru

STUDY OF INTERLEUKIN-8 AND SPECIFIC IMMUNOGLOBULIN A, M, G IN PATIENTS ENTEROVIRUS MYOCARDITIS

A. S. Prilutsky, Y. I. Zhdanyuk

SUMMARY

The blood serums research of 126 patients with enterovirus myocarditis revealed significant ($p < 0,001$) increasing of the interleukin-8 ($Me = 9,6 \pm 1,9$ pg/ml) in comparison with control group ($Me = 4,4 \pm 1,0$ pg/ml). Besides that there were found ($Tau = 0,583$, $p < 0,01$) correlation relationship of medium degree of specific enterovirus IgM and interleukin-8 levels and some others dependencies laboratory parameters.

ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-8 І СПЕЦИФІЧНОГО ІМУНОГЛОБУЛІНУ КЛАСІВ А, М, G У ХВОРИХ ЕНТЕРОВІРУСНИХ МІОКАРДИТУ

О. С. Прилуцький, Ю. І. Жданюк

РЕЗЮМЕ

У результаті дослідження сироваток крові 126 хворих на ентеровірусний міокардит було виявлено достовірне ($p < 0,001$) підвищення рівнів інтерлейкіну-8 ($Me = 9,6 \pm 1,9$ пг/мл), у порівнянні з контрольною групою ($Me = 4,4 \pm 1,0$ пг/мл). Крім того було встановлено наявність кореляційного зв'язку середньої сили ($Tau = 0,583$, при $p < 0,01$) між значеннями специфічних IgM до ентеровірусів та рівнями інтерлейкіну-8, а також ряд інших залежностей лабораторних показників.

Ключевые слова: интерлейкин 8, энтеровирусы, миокардит.

Имеются данные о роли энтеровирусной инфекции в развитии кардиопатий, и миокардитов [1-4]. Основными путями проникновения в организм человека энтеровирусов являются слизистые оболочки желудочно-кишечного и дыхательного трактов, где вирус проходит фазу репликации. Вследствие виремии вирус разносится в регионарные лимфатические узлы, откуда лимфогематогенным путем проникает в различные органы-мишени, в том числе и сердце. После короткого периода ремиссии, как правило, возникает повторный эпизод острой вирусной атаки, проявляющийся, как вариант, развитием острого вирусного миокардита [5]. Нельзя также оставить без внимания тот факт, что после первичной инфекции вирус может длительное время персистировать в кардиомиоцитах, провоцируя, таким образом, рецидивы заболевания даже спустя годы [6]. Кроме того, в отдельных работах показано, что энтеровирусная инфекция может принимать участие в формировании дилатационной кардиомиопатии [7] и, как следствие, хронической сердечной недостаточности.

Чрезвычайно важным является установление этиологической причины миокардита, поскольку дей-

ствие, применяемых при аутоиммунных процессах, кортикостероидов может пагубно отразиться на течении вирусного заболевания [8]. Золотым стандартом диагностики вирусных миокардитов является проведение эндомикардиальной биопсии [6]. Однако выполнение данной манипуляции сопровождается определенным риском осложнений, и ограничено рядом показаний, таких как острая и молниеносная формы сердечной недостаточности неясной этиологии, либо тяжелая сердечная недостаточность, резистентная к стандартной терапии [9]. Именно поэтому особое внимание при диагностике вирусных миокардитов следует уделять малоинвазивным серологическим методам, направленным на выявление титров специфических антител классов А, М, G. Кроме того, важная роль при определении врачебной тактики отводится активности воспалительного процесса в миокарде. В свою очередь, данный показатель находит свое непосредственное отражение в уровнях циркулирующих провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-8 (ИЛ-8), как одного из основных медиаторов воспаления. Однако, в настоящее время существуют лишь единичные работы посвященные исследованию

экспрессии провоспалительных цитокинов кардиотропными энтеровирусами [10,11].

Целью данного исследования явилось изучение уровней ИЛ-8 и концентраций специфических иммуноглобулинов классов А, М, G, а также выявление возможных связей между указанными показателями у больных энтеровирусным миокардитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Уровни ИЛ-8 и специфических иммуноглобулинов классов А, М, G определялись в крови у 126 больных миокардитом, в том числе энтеровирусным. В качестве контрольной группы было обследовано 28 здоровых лиц того же возраста. Для определения уровней специфических IgA, IgM, IgG к энтеровирусам, а также уровней ИЛ-8 использовались иммуноферментные тест-системы производства ООО «Укрмед-Дон» (г. Донецк, Украина). Статистический анализ полученных данных производился с помощью лицензионной программы «MedStat» (г. Донецк, Украина). Была проведена проверка распределения выборок на нормальность, и, в связи с тем, что распределение отличалось от нормального, вычислялись следующие показатели: медиана, ошибка медианы, правая и левая границы 95% доверительного интервала. При сравнении

центральных тенденций двух независимых выборок использовался непараметрический W-критерий Вилкоксона. Кроме того, была проведена оценка различий показателей ИЛ-8 в зависимости от диагностической значимости уровней IgA и IgM. Группа больных энтеровирусным миокардитом была поделена на четыре подгруппы: IgA+ IgM+, IgA+ IgM-, IgA- IgM+ и IgA- IgM-, при этом, в качестве значимого (+) был принят уровень антител от 6,0 УЕ/мл включительно. Данное множественное сравнение проводилось на основании критерия Данна. Также был выполнен корреляционный анализ, направленный на выявление связи между значениями ИЛ-8 и уровнями иммуноглобулинов классов А, М, G, при этом использовался коэффициент ранговой корреляции Кендалла.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования было установлено, что в группе обследованных больных миокардитом имеет место достоверное повышение содержания ИЛ-8 в сыворотке крови. Так уровень данного показателя составил: Me = 9,6±1,9 (8,3; 10,7) пг/мл в группе больных лиц, что достоверно выше (p<0,001), чем в контрольной группе Me = 4,4±1,0 (2,8; 6,2) пг/мл (табл. 1).

Таблица 1

Концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови больных с энтеровирусным миокардитом

Обследованные группы	Количество N	Уровень интерлейкина ИЛ-8 (пг/мл)		
		Медиана	Ошибка медианы	95% CI
Здоровые лица (доноры)	28	4,4	1,0	2,8; 6,2
Лица с наличием энтеровирусного миокардита	126	9,6*	1,9	8,3; 10,7

Примечание: * - p<0,001, в сравнении с показателем здоровых лиц.

Такие результаты подтверждаются литературными данными, согласно которым репликация в человеческих миокардиальных фибробластах кардиотропного коксакивируса В3 обуславливает повышение уровня экспрессии ИЛ-6 и ИЛ-8 в них [10, 11].

Проведенный корреляционный анализ (табл. 2) показал наличие прямой слабой корреляционной связи (Tau=0,203, p<0,01) между уровнями ИЛ-8 и

IgA, и прямой корреляционной связи средней силы (Tau=0,583, p<0,01) между значениями ИЛ-8 и IgM. В то же время, между показателями IgG и ИЛ-8 какая-либо связь отсутствовала (Tau=0,091, p>0,05). Интересно отметить, что корреляционная связь ИЛ-8 с IgM оказалась более сильной в подгруппе с диагностически значимыми уровнями антител (IgM+), и отсутствовала в подгруппе IgM-.

Таблица 2

Показатели корреляции уровней ИЛ-8 с различными классами антител в зависимости от их диагностической значимости

Показатели	Иммуноглобулины						
	A	A+*	A-	M	M+*	M-	G
Коэффициент корреляции, Tau	0,203	0,173	0,070	0,583	0,668	-0,052	0,091
Уровень значимости, p	<0,01	>0,05	>0,05	<0,01		>0,05	>0,05

Примечание: * - в качестве диагностически значимого (+) принимался уровень иммуноглобулинов от 6,0 УЕ/мл и выше

Поскольку ИЛ-8 является одним из острофазовых показателей, характеризующих активность воспалительного процесса, вышеуказанные вариации коэффициента корреляции ИЛ-8 и IgM, в зависимости от уровня последнего, вполне согласуются с тем, что пик концентрации специфических антител класса IgM в сравнении с антителами против энтеровирусов других классов является наиболее ранним. Исходя из этого логичным представляется меньшая значимость корреляции специфических IgA с ИЛ-8, отсутствие

её при сравнении концентраций вышеуказанного интерлейкина с антителами класса IgG.

Кроме того, множественные сравнения, основанные на критерии Данна (табл.3), позволили выявить статистически значимые ($p < 0,01$) различия показателей ИЛ-8 в следующих группах: IgA+IgM+ и IgA+IgM-; IgA+IgM+ и IgA-IgM-; IgA+IgM- и IgA-IgM+; IgA-IgM+ и IgA-IgM-. При этом, следует отметить, что в группах IgA+IgM+ и IgA-IgM+, IgA+IgM- и IgA-IgM- выявленные различия не являлись статистически значимыми ($p > 0,05$).

Таблица 3

Концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови больных с энтеровирусным миокардитом в зависимости от уровней IgA и IgM

Группы больных с различными уровнями антител	Количество n	Медиана	Ошибка медианы	95% CI
Ig A+ IgM+*	42	17,9**	3,2	13,9; 26,6
IgA+IgM-	9	6,4	1,1	3,2; 8,6
IgA-IgM+	42	12,0**	4,4	8,9; 17,4
IgA-IgM-	33	6,7	0,5	5,9; 7,8

Примечание: * - в качестве значимого (+) принимался уровень иммуноглобулинов от 6,0 УЕ/мл и выше; ** - $p < 0,001$, в сравнении с показателями в группах с IgM-.

Тот факт, что достоверные различия ($p < 0,001$) значений ИЛ-8 регистрировались в группах, различающихся по уровням именно IgM (рис. 1), также говорит о том, что диагностика энтеровирусной инфекции,

может осуществляться исходя из наличия диагностических концентраций антител данного класса не только преимущественно у детей, как сказано в работе С. М. Costanzo et al., 2011 [12].

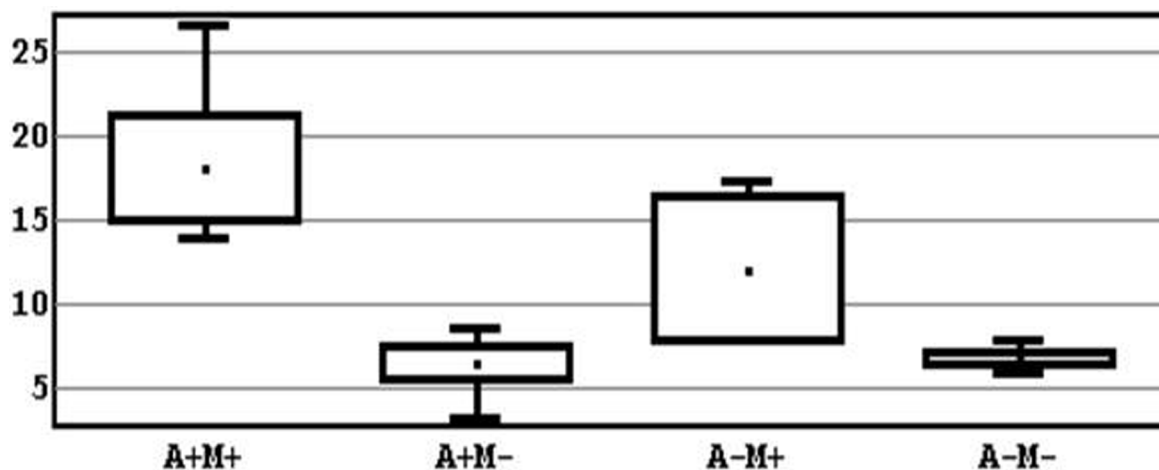


Рис. 1. Концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови больных с энтеровирусным миокардитом в зависимости от уровней IgA и IgM

(* - в качестве значимого (+) принимался уровень иммуноглобулинов от 6,0 УЕ/мл и выше).

ВЫВОДЫ

1. У больных миокардитом зафиксировано достоверное повышение уровней ИЛ-8 ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой.

2. Выявлено наличие корреляционной связи

средней силы между значениями IgM и уровнями ИЛ-8 ($\text{Tau} = 0,583$, $p < 0,01$), а также слабой корреляционной связи между значениями IgA и уровнями ИЛ-8.

3. Корреляционная связь между концентрациями ИЛ-8 и IgM сильнее при уровнях иммуноглобулинов

М³ 6,0 УЕ/мл, и отсутствует, при значениях IgM ниже указанных.

4. Статистически значимыми являются различия значений ИЛ-8 в подгруппах с уровнями IgM³ и ниже 6,0 УЕ/мл.

5. Полученные данные целесообразно использовать в практике здравоохранения с целью усовершенствования диагностики и лечения больных с энтеровирусным миокардитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antibodies to Coxsackie B viruses in congestive cardiomyopathy/ G.Cambridge, C.G.C. Macarthur, A.P. Waterson [et al.] // Br. Heart J . – 1979. – Vol.41. – P. 692-696.

2. Sainani G.S. Adult heart disease due to the Coxsackie virus B Infection/ G.S. Sainani, E.Krompotic, S.J. Slodki // Medicine. – 1968. – Vol.47. – P. 133-147.

3. Sainani G.S. Heart disease caused by Coxsackie virus B infection / G.S. Sainani, M.P.Dekate, C.P. Rao // Br.Heart J. – 1975. – Vol. 37. – P. 819-823.

4. Smith W.G. Coxsackie B myocarditis in adults/ Smith W.G. // Am. Heart J. – 1970. – Vol.80 – P. 34-46.

5. Pallansch M.A. Enteroviruses:Polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses/ M.A. Pallansch, R.P. Roos// Fields Virology. – 2001. – Vol. 723-775.

6. Detection of enterovirus capsid protein VP1 in myocardium from cases of myocarditis or dilated cardiomyopathy by immunohistochemistry: further evidence of enterovirus persistence in myocytes/ H. Zhang, Y.Li, D.R. McClean [et al.]// Med.Microbiol.

Immunol. - 2004. – Vol. 193. – P.109-114.

7. Virus detection and semi-quantitation in explanted heart tissues of idiopathic dilated cardiomyopathy adult patients using PCR coupled with mass spectrometry analysis [Electronic resource]/ Y. N'guyen, F. Renois, N. Leveque [et al.]// J Clin Microbiol. – 2013. – May 8. - Access mode to the journal: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23658274>

8. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders/ A.Frustaci, C.Chimenti, F.Calabrese [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol.107 .– P. 857-863.

9. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the AHA, the ACC and the ESC endorsed by HFS of America and the HFA of the European society of Cardiology/ L.T. Cooper, K.L. Baughman, A.M. Feldman [et al.]// Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 3076-3093.

10. Heim A. Interferons in enteroviral heart disease: modulation of cytokine expression and antiviral activity/ A.Heim, S. Weiss// Med Microbiol Immunol. – 2004. – Vol. 193. – P. 149-154.

11. Transient induction of cytokine production in human myocardial fibroblasts by coxsackievirus B3/ A. Heim, S. Zeuke , S. Weiss [et al.]// Circ Res. – 2000. – Vol. 86. – P. 753-759.

12. Synergy of molecular and serological methods in minimally invasive diagnosis of enteroviral cardiac infection/ C. M. Costanzo, I. Monte, D. Zappala [et al.] // New microbiologica. – 2011. – Vol.34. – P.255-262.