

UDC 616.005.4:616.12-008.46-036.12:612.017-097

PECULARITIES OF CELLULAR AND HUMORAL NONSPECIFIC IMMUNOLOGICAL REACTIVITY IN PATIENTS WITH SEVERE CHRONIC HEART FAILURE

M.O.Klimenko, O.O.Pavlova*

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education
Kharkov National Medical University*

Key words: coronary artery disease; chronic heart failure; phagocytosis; complement; cytokines; C-reactive protein

The study is devoted to regularities in changes of parameters of cellular and humoral non-specific immunologic reactivity in patients with severe chronic heart failure appeared on the background of ischemic heart disease before and after the standard therapy. The pathophysiological, cytological, biochemical, immunoenzymatic and statistical methods have been used. It has been found that in severe chronic heart failure on the background of ischemic heart disease under conditions of increasing circulatory hypoxia the formation of the secondary immune deficiency occurs; it leads to decrease in the phagocytic function of blood polymorphonuclear leucocytes (the phagocytic number in 30 minutes and the phagocytic index in 30 and 120 minutes of incubation as compared to the control before and after treatment). It has been also noted the increase in production of TNF- α (tumour necrosis factor) compared to patients with ischemic heart disease without chronic heart failure; it is the result of non-specific activation of its main producers – monocytes-macrophages – in the blood and tissues due to the microcirculation disorders. After the standard therapy an increased level of TNF- α remains in the group under research, and increase in the concentration of C-reactive protein is also noted. The data obtained indicate about disorder of the cellular and humoral non-specific immunologic reactivity in severe chronic heart failure on the background of ischemic heart disease compared to those of the control group and insufficient management and augmentation of the pathological process severity in the standard therapy, and as a result it requires additional pharmacological correction.

Chronic heart failure (CHF) is one of the common clinical syndromes developing as a result of ischemia, hemodynamic overload and other effects on the heart [1, 3, 10, 11]. It is a complex of the circulatory and metabolic reactions due to systolic or/and diastolic cardiac dysfunction and is accompanied by development of the secondary immune deficiency that may be manifested by disorder of all parts of immunity and as a result, by decrease of the body's immunological reactivity determining the future progression and prognosis of CHF [5, 9-11]. In 70% of the patients the main cause of CHF development is coronary heart disease (CHD).

The aim of the work is to find regularities of shifts for indicators of non-specific cellular and humoral immune reactivity in patients with severe CHF, appeared on the

background of CHD before and after the standard therapy.

Materials and Methods

The observation involved 18 people aged from 45 to 65. Among them 9 persons (control, CHD without CHF) were patients with the following diagnosis: CHD, stable effort angina, I functional class (FC) without heart failure, i.e. the usual physical activity in this group did not trigger apnea, chest pain, palpitations. Nine persons under observation (group of CHD with CHF) – with the following diagnosis: CHD, III FC (apnea, palpitations, chest pain appeared with the low physical activity), CHD II B stage (congestions caused by deep hemodynamic disorders). In determining FC of effort angina the criteria of the New York Heart Association (NYHA) were used, the diagnosis was established on the

basis of complaints, anamnesis, objective inspection, 6-minute walk test.

The research of the immune status was performed twice: before and after 10 days of treatment. The blood sampling was conducted from the cubital vein in the morning on an empty stomach. The hemolytic complement activity was determined by the method of L.S. Reznikov [4]. The neutrophil phagocytic rate (NPR) of the peripheral blood was determined by the standardized method of V.V. Menshikov [4, 5] using the microbial testing culture (*Staphylococcus aureus*, strain 9198) by the amount of opsonized and digested intracellular particles of the testing culture. The phagocytic number (PN), phagocytic index (PI) and neutrophil bactericidal index (NBI) were also determined by the standardized method of V.V. Menshikov [4]. The quantitative content of cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6) and C-reactive protein (CRP) was examined by ELISA using kits of reagents by "Protein contour" firm (St. Petersburg).

M.O.Klimenko – Doctor of Medicine, professor, head of the Department of Topographic Anatomy and Physiopathology of the Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education

O.O.Pavlova – Doctor of Medicine, associate professor of the Physiopathology Department of the Kharkov National Medical University

Statistical analysis of the data was performed using Mann-Whitney rank test and Wilcoxon signed-rank test with the help of the package STATISTICA v.6.0 (StatSoft, Inc® company) [2, 9].

Results and Discussion

In patients with CHF and CHD before treatment a significant decrease of PN in 30 minutes of incubation and PI in 30 and 120 minutes of incubation was found compared to the control by 1.3, 1.23 and 1.1 times, respectively ($p < 0.05$ in all cases). The rest parameters of phagocytes, as well as the complement activity did not significantly differ from the control (Table 1).

After treatment PI in 30 and 120 minutes of incubation increased significantly by 1.13 and 1.12 times compared to the baseline ($p < 0.05$ in both cases). At the same time it did not significantly differ from the control.

PNC, NBI and the complement activity also increased by 1.22, 1.14 and 1.17 times compared to the baseline ($p < 0.05$ in all cases). At the same time these parameters did not significantly differ from the control.

The data obtained show decrease in the protective function of polymorphonuclear leukocytes before treatment, i.e. disorder of the cellular non-specific immunologic reactivity in patients with CHD and CHF compared to patients with CHD without CHF. The standard therapy leads to increase in the phagocytic activity and the complement activity compared to the baseline, and at the same time they did not significantly differ from the control.

When studying the cytokines concentration in the blood of patients with severe CHF before treatment a significant increase in TNF- α by 2.5 times compared to the control was found. The content of IL-1 β , IL-4 and IL-6 had only a tendency to increase by 1.27, 1.42 and 1.15 times, respectively.

After treatment the TNF- α level significantly decreased by 1.68

Table 1
Phagocytes indexes and complement activity in patients with severe chronic heart failure (M (m), n = 18)

Index	CHD without CHF before treatment	CHD with CHF before treatment	CHD without CHF after treatment	CHD with CHF after treatment
Phagocytic number (30)	7.82 (0.35)	6.00 (0.62)*	7.55 (0.31)	6.67 (0.47)
Phagocytic number (120)	7.73 (0.75)	7.33 (0.73)	7.36 (0.41)	6.78 (0.52)
Phagocytic number coefficient (PNC)	1.06 (0.12)	0.81 (0.06)	1.03 (0.04)	0.99 (0.05)#
Phagocytic index (30)	43.36 (2.77)	35.33 (2.09)*	46.09 (2.25)	40.00 (0.52)#
Phagocytic index (120)	46.64 (1.00)	42.44 (1.04)*	50.64 (1.91)	47.56 (1.69)#
NBI	31.27 (1.75)	36.11 (1.66)	39.36 (1.41)	41.11 (0.76)#
Complement activity, titer/ml	45.72 (3.78)	46.77 (2.25)	50.65 (3.07)	54.60 (2.25)#

Note: * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$ – significant difference with the control,

– $p < 0.05$ – significant difference with the data of the same group before treatment.

times in relation to the baseline ($p < 0.05$), but it remained 1.5 times more than the control ($p < 0.01$). The concentration of other cytokines tested did not have significant changes.

Increase in the concentration of TNF- α in the blood is probably the result of non-specific activation of the main producers – monocytes-macrophages in the blood

and tissues due to circulation disorders. The standard therapy led to improvement of the circulation, however, as is obvious, did not completely eliminate these disorders.

The level of CRP before treatment was little different from the control and after treatment it significantly increased compared to the control (1.2 times, $p < 0.05$). This may indicate about more ac-

Table 2
The content of cytokines and C-reactive protein in the blood serum of patents with severe chronic heart failure (M (m), n = 18)

Index	CHD without CHF before treatment	CHD with CHF before treatment	CHD without CHF after treatment	CHD with CHF after treatment
TNF- α , pkg/ml	54.50 (8.36)	117.62 (18.42)**	46.62 (4.11)	69.94 (6.45)***
IL-1 β , pkg/ml	50.40 (16.99)	63.90 (13.61)	41.04 (14.91)	62.38 (12.72)
IL-6, pkg/ml	52.54 (11.05)	74.36 (12.13)	54.36 (8.55)	71.06 (5.85)
IL-4, pkg/ml	38.64 (3.50)	44.48 (7.89)	30.88 (4.55)	49.58 (10.51)
CRP, mg/l	7.45 (0.62)	7.93 (0.43)	6.95 (0.63)	8.35 (0.19)*

Note: * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$ – significant difference with the control,

– $p < 0.05$ – significant difference with the data of the same group before treatment.

tive process of damage in patients with severe CHF compared to CHD without CHF despite the therapy conducted (Table 2).

There is an idea that the higher the CRP level is, the more expressed coronary stenosis is, and the activation of TNF- α in patients with severe CHF is a marker for progression of the main disease involving new components in the pathogenesis, including the immune system. It requires a special pharmacotherapeutic patient surveillance [6, 8, 11].

CONCLUSIONS

1. Severe CHF on the background of CHD is accompanied by decrease of protective function of polymorphonuclear lymphocytes of the peripheral blood compared to CHD without CHF. The standard therapy leads to increase of the phagocytic activity, as well as the complement activity compared to the baseline, and they do not significantly differ from those in CHD without CHF.

2. In CHF on the background of CHD the increased content of

TNF- α in the blood compared to CHD without CHF is detected before and after treatment. In the last case the increase in the concentration of CRP is also observed.

3. The data obtained indicate about disorder of the cellular and humoral non-specific immunologic reactivity in CHF compared to CHD without CHF, insufficient management and augmentation of the pathological process severity in the standard therapy, and as a result it requires additional therapy.

REFERENCES

1. Барна О.М. // Ліки України. – 2007. – №115-116. – С. 6-11.
2. Гмурман В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика. – М.: Высш. шк., 2001. – 479 с.
3. Скуинь Л.М. // Мед. помощь. – 2004. – №3. – С. 25-27.
4. Медицинские лабораторные технологии / Под ред. А.И. Карпищенко. – С.Пб.: Интермедика, 1999. – Т. 2. – 656 с.
5. Олиферук Н.С., Ильинская А.Н., Пинегин Б.В. // Иммунол. – 2005. – №1. – С. 10-12.
6. Писарева В.Г., Демикова Н.В., Власенко О.А. // Проблеми сучасної медичної науки та освіти. – 2009. – №2. – С. 19-21.
7. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. – 3-е изд. – М.: ООО Бином-Пресс, 2007. – 512 с.
8. Richter B., Rychli K., Hohensinner P.J. et al. // Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 213, №2. – P. 545-548.
9. Kalogeropoulos A., Georgiopoulos V., Psaty B.M. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55, №19. – P. 2129-2137.
10. Zourdidaks E., Avanzas P. // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1747-1753.
11. Martins T.B., Anderson J.L., Muhlestein J.B. et al. // Am. J. Clin. Pathol. – 2006. – Vol. 125. – P. 906-913.

Address for correspondence:

58, Korchahintsev str., Kharkiv, 61176, Ukraine.

Tel. (57) 707-73-40. E-mail: nikolay.klimenko@mail.ru.

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education

Received in 03.10.2013

ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННОЇ І ГУМОРАЛЬНОЇ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ВАЖКОГО СТУПЕНЯ

М.О.Клименко, О.О.Павлова*

Харківська медична академія післядипломної освіти, Харківський національний медичний університет*

Ключові слова: ішемічна хвороба серця; хронічна серцева недостатність; фагоцитоз; комплемент; цитокіни; С-реактивний білок

Робота присвячена вивченню закономірностей зсуву показників неспецифічної клітинної і гуморальної імунологічної реактивності у хворих на хронічну серцеву недостатність важкого ступеня, яка виникла на тлі ішемічної хвороби серця, до та після загальноприйнятої терапії. В роботі використані патофізіологічні, цитологічні, біохімічні, імуноферментні, статистичні методи дослідження. Встановлено, що при хронічній серцевій недостатності важкого ступеня, яка виникла на тлі ішемічної хвороби серця, в умовах наростаючої циркуляторної гіпоксії відбувається формування вторинної імунологічної недостатності, яка призводить до зниження фагоцитарної функції поліморфноядерних лейкоцитів крові (фагоцитарного числа через 30 і фагоцитарного індексу через 30 і 120 хвилин інкубації в порівнянні з контролем до і після лікування), та зростання продукції фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) порівняно з таким у хворих з ішемічною хворобою серця без явищ хронічної недостатності кровообігу, що є результатом неспецифічної активації основних його продуцентів – моноцитів-макрофагів у крові і тканинах внаслідок розладів мікроциркуляції. Після стандартного лікування зберігається підвищений рівень ФНП- α , відзначається також збільшення концентрації С-реактивного білка. Отримані дані свідчать про порушення клітинної та гуморальної неспецифічної імунологічної реактивності при хронічній

серцевій недостатності важкого ступеня, що виникла на тлі ішемічної хвороби серця в порівнянні з такими контрольної групи, і недостатньому впливі стандартної терапії на розвиток, перебіг і прогресування патологічного процесу, що вимагає додаткової фармакологічної корекції.

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОЙ И ГУМОРАЛЬНОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

Н.А.Клименко, Е.А.Павлова*

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьковский национальный медицинский университет*

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; хроническая сердечная недостаточность; фагоцитоз; комплемент; цитокины; С-реактивный белок

Работа посвящена изучению закономерностей сдвигов показателей неспецифической клеточной и гуморальной иммунологической реактивности у больных с хронической сердечной недостаточностью тяжелой степени, возникшей на фоне ишемической болезни сердца, до и после общепринятой терапии. В работе использованы патофизиологические, цитологические, биохимические, иммуноферментные, статистические методы исследования. Установлено, что при хронической сердечной недостаточности тяжелой степени, возникшей на фоне ишемической болезни сердца, в условиях нарастающей циркуляторной гипоксии происходит формирование вторичной иммунологической недостаточности, которая приводит к снижению фагоцитарной функции полиморфноядерных лейкоцитов крови (фагоцитарного числа через 30 и фагоцитарного индекса через 30 и 120 минут инкубации по сравнению с контролем до и после лечения), также отмечается увеличение продукции фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) по сравнению с таковым у больных с ишемической болезнью сердца без явлений хронической недостаточности кровообращения, что является результатом неспецифической активации основных его продуцентов – моноцитов-макрофагов – в крови и тканях вследствие расстройств микроциркуляции. После стандартного лечения в исследуемой группе сохраняется повышенный уровень ФНО- α , отмечается также увеличение концентрации С-реактивного белка. Полученные данные свидетельствуют о нарушении клеточной и гуморальной неспецифической иммунологической реактивности при хронической сердечной недостаточности тяжелой степени, возникшей на фоне ишемической болезни сердца по сравнению с таковыми контрольной группы, и недостаточном влиянии стандартной терапии на развитие, течение и прогрессирование патологического процесса, что требует дополнительной фармакологической коррекции.