

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА АЛКОГОЛЬНУ

КАРДІОМІОПАТІЮ

Національний медичний університет ім. Данила Галицького (м. Львів)

Дане дослідження є фрагментом планової НДР «Вплив професійних шкідливостей та надмірних доз алкоголю на особливості клінічного перебігу і лабораторні показники крові у хворих на токсичну кардіоміопатію та гострі форми ішемічної хвороби серця», № держ. реєстрації 0101U009230.

Вступ. Одним з найбільших ризиків для здоров'я населення в розвинутих країнах є надмірне вживання алкоголю [14]. Епідемічний характер і популяційна масштабність алкоголізації населення, розмах медико-біологічних та соціально-економічних наслідків дають підстави характеризувати алкоголізм як соціальну патологію, що є реальною загрозою здоров'ю нації, сприяє явищам депопуляції [12]. Практично ні одна система організму не залишається байдужою навіть до найменших доз алкоголю [1]. Хронічне зловживання алкоголем призводить до розвитку алкогольної кардіоміопатії (АКМП), що належить до групи некоронарогенних захворювань міокарду [7]. АКМП виявляють у 21-36% усіх хворих з неішемічною кардіоміопатією, а 40-50% таких пацієнтів помирають протягом 3-6 років [7, 8]. Механізми розвитку АКМП різноманітні, основою усіх патогенетичних факторів є вплив на міокард самого алкоголю та його токсичного метаболіту ацетальдегіду. Результати чисельних клінічних досліджень свідчать про важливу роль імунологічних порушень в патогенезі АКМП, виникнення запальних реакцій та можливу персистенцію різних вірусних інфекцій [2, 3, 7, 9].

Метою дослідження було вивчення показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи у пацієнтів із АКМП.

Об'єкт і методи дослідження. На базі 11 відділення комунального закладу Львівська обласна клінічна психіатрична лікарня та кардіологічного відділення Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова проведено обстеження 21 пацієнта, хворого на АКМП віком від 41 до 74 років. Середній вік хворих становить 58,6 років. Діагноз АКМП встановлювали на основі даних анамнезу про тривале та надмірне вживання алкоголю (більше 350 мл горілки на тиждень протягом п'яти та більше років), результатів загальноклінічних і біохімічних досліджень, клінічних проявів серцевої недостатності, аритмій, блокад, а також ознак ураження серця на ЕКГ (зміни передсердного комплексу,

зміни шлуночкового комплексу, порушення ритму) [13,15]. Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

Матеріалом для дослідження показників імунної системи була венозна кров, яку брали натще. Усім пацієнтам проводили:

- визначення відносного та абсолютного вмісту популяцій та субпопуляцій лімфоцитів (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD56⁺, CD23⁺) непрямим імунофлюоресцентним методом з використанням моноклональних антитіл до диференціовальних антигенів [11];

- визначення середньомолекулярних циркулюючих імунних комплексів (ЦІКс) методом преципітації комплексів антиген-антитіло з 3,75% поліетиленгліколем-6000 [11].

Обстеження пацієнтів проводили на 1-3 добу перебування в клініці.

Результати досліджень аналізували математичним методом – статистична обробка отриманих даних із використанням методу варіаційної статистики за допомогою програми STATISTICA 6 (Statsoft, USA) [4]

Результати досліджень та їх обговорення. Результати проведених лабораторних досліджень в усіх обстежених пацієнтів представлені в **таблиці 1**.

З усіх клітин імунної системи лише лімфоцити здатні розпізнавати антиген, взаємодіяти з ним та забезпечувати формування імунологічної пам'яті [6]. Однак є стани, при яких суттєво змінюється їх кількість та однорідність популяцій. Серед них є захворювання серцево-судинної системи, зокрема АКМП. Дослідження клітинного імунітету необхідно для виявлення вторинних імунодефіцитів, а також контролю за проведеною терапією та прогнозування подальшого перебігу захворювання. Наші дослідження показали, що відносна кількість лімфоцитів у групі хворих на АКМП становить $24,14 \pm 1,31\%$. Такий показник є вірогідно ($p < 0,001$) нижчий на $33,9\%$ ніж у групі практично здорових осіб. У пацієнтів з АКМП спостерігалось також зниження і абсолютних показників кількості лімфоцитів на $46,8\%$ та становило $1,36 \pm 0,11$ Г/л ($p < 0,001$) (**табл. 1**).

Зрілі Т-лімфоцити відповідають за реакції клітинного імунітету та здійснюють імунологічний нагляд за антигенним гомеостазом в організмі [6]. Аналізуючи отримані результати, можна сказати, що у групі

Таблиця 1
Показники клітинної ланки імунітету у хворих на алкогольну кардіоміопатію (M ± m)

Показник	Величина показника, M ± m	
	Практично здорові (n = 30)	Хворі на АКМП (n = 21)
Загальна к-ть лейкоцитів, Г/л	5,75 ± 0,23	5,6 ± 0,29
Лімфоцити, %	36,3 ± 0,9	24,14 ± 1,31*
Лімфоцити, Г/л	2,41 ± 0,1	1,36 ± 0,11*
Т-лімфоцити CD3 ⁺ , %	58,34 ± 1,09	49,59 ± 1,51*
Т-лімфоцити CD3 ⁺ , Г/л	1,44 ± 0,08	0,67 ± 0,05*
Т-лімфоцити CD4 ⁺ , %	32,31 ± 0,91	26,46 ± 1,13*
Т-лімфоцити CD4 ⁺ , Г/л	0,79 ± 0,04	0,36 ± 0,04*
Т-лімфоцити CD8 ⁺ , %	26,07 ± 0,23	23,12 ± 0,94*
Т-лімфоцити CD8 ⁺ , Г/л	0,65 ± 0,04	0,31 ± 0,02*
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,43 ± 0,13	1,18 ± 0,06
NK-клітин CD56 ⁺ , %	19,42 ± 0,92	25,34 ± 1,07*
NK-клітин CD56 ⁺ , Г/л	0,045 ± 0,03	0,34 ± 0,03*

Примітка: * – вірогідність відмінності $p < 0,001$ у порівнянні з групою практично здорових осіб.

Таблиця 2
Показники гуморальної ланки імунної системи у хворих на алкогольну кардіоміопатію (M ± m)

Показник	Величина показника, M ± m	
	Практично здорові особи (n=30)	Хворі на АКМП (n=21)
В-лімфоцити CD19 ⁺ , %	22,34 ± 0,81	25,11 ± 0,95*
В-лімфоцити CD19 ⁺ , Г/л	0,52 ± 0,03	0,34 ± 0,03**
В-лімфоцити CD23 ⁺ , %	6,0 ± 0,5	20,75 ± 0,94**
CD3 ⁺ /CD19 ⁺	2,92 ± 0,15	2,07 ± 0,15**
ЦІКс, о. е.	85,28 ± 6,0	102,76 ± 7,01**

Примітка: * – у порівнянні з групою практично здорових осіб $p < 0,05$; ** – у порівнянні з групою практично здорових осіб $p < 0,001$.

хворих на АКМП відсотковий вміст Т-лімфоцитів нижчий на 15% у порівнянні з групою практично здорових осіб ($p < 0,001$). Однак важливішою є абсолютна кількість Т-лімфоцитів (CD3⁺), яка у хворих з АКМП достовірно знижена на 53,47% у порівнянні з контрольною групою і становить 0,67 ± 0,05Г/л (табл. 1). Зниження абсолютної кількості Т-лімфоцитів у крові свідчить про недостатність клітинного імунітету. Розвиток багатьох запальних процесів супроводжується зниженням вмісту Т-лімфоцитів. Такі зміни спостерігаються при запальних процесах різної етіології, зокрема і внаслідок токсичного впливу алкоголю. Ступінь зниження кількості Т-лімфоцитів в цілому часто залежить від інтенсивності запального процесу [6]. Деякі автори зниження загальної кількості Т-лімфоцитів пов'язують не тільки з прямим цитотоксичним впливом алкоголю, але й не виключають роль вірусних інфекцій – вірусу Коксакі, гепатиту С [8].

Різноманітність функцій, які виконують Т-лімфоцити у рамках імунної відповіді організму, пов'язана

з існуванням різних субпопуляцій Т-лімфоцитів, що «запрограмовані» на реалізацію конкретного завдання з метою підтримання імуногостеозу [5]. При співставленні показників імунного статусу хворих на АКМП у порівнянні з такими у контрольній групі практично здорових осіб встановлено, що кількість Т-лімфоцитів (CD3⁺) вірогідно відрізнялась від кількості в контрольній групі. У субпопуляційному складі Т-лімфоцитів спостерігається тенденція до зниження відносного та абсолютного вмісту Т-хелперів (CD4⁺) у хворих на АКМП у порівнянні з контрольною групою. Показники субпопуляції Т-ефекторів (CD8⁺) відрізнялися від показників у групі практично здорових осіб, однак залишилися в межах норми (табл. 1).

Важливе значення в оцінці стану імунної системи має співвідношення Т-хелперів та Т-супресорів у периферичній крові, оскільки від цього залежить інтенсивність імунної відповіді [6]. Імунорегуляторний індекс (CD4⁺/CD8⁺) у пацієнтів із АКМП становив 1,18, що відображало напруження Т-клітинної ланки імунітету з тенденцією до розвитку Т-клітинного імунодефіциту за рахунок вірогідного зниження відносних та абсолютних показників Т-лімфоцитів-хелперів (CD4⁺).

При аналізі гуморальної ланки імунітету у групі хворих на АКМП виявлено вірогідне ($p < 0,05$) підвищення відносного показника В-лімфоцитів (CD19⁺) у порівнянні з таким показником у контрольній групі – відповідно 25,12 ± 0,95% та 22,34 ± 0,81% (табл. 2). У той же час абсолютні значення рівня В-лімфоцитів (CD19⁺) були вірогідно нижчими від показників практично

здорових осіб (0,34 ± 0,03Г/л), однак не виходили за рамки прийнятих норм. Важливо відмітити, що кількість В-лімфоцитів у периферичній крові, достатньо стійкий показник гомеостазу і мало змінюється при різних впливах [6].

Аналізуючи гуморальну ланку імунної системи виявлено також, що у пацієнтів із АКМП у 3,46 рази перевищує нормальні величини відносний показник активованих В-лімфоцитів (CD23⁺) і становить 20,75 ± 0,94% ($p < 0,001$). Такі зміни активованих В-лімфоцитів можна пояснити активацією гуморальної ланки імунітету та можливим посиленням патологічного поцесу.

Зниження співвідношення CD3⁺/CD19⁺ на 29,1% у порівнянні з контрольною групою відбувалось за рахунок зниження відсотка Т-лімфоцитів (CD3⁺) (табл. 2). Такі зміни імунологічних показників свідчать про виснаження клітинної ланки імунітету та активацією гуморальної.

При подальшому вивченні клітинного імунітету встановлено, що рівень NK-клітин (CD56⁺) у

хворих був вірогідно підвищений у порівнянні з групою практично здорових осіб і становив відповідно $25,34 \pm 1,07\%$ та $19,42 \pm 0,92\%$ (табл. 1). Абсолютні показники рівня NK-клітин ($CD56^+$) у групі хворих на АКМП також були значно підвищені до $0,34 \pm 0,03$ Г/л порівняно з контрольною групою. Натуральні кіллери ($CD56^+$) належать до клітин вродженого імунітету, що здійснює захист організму від патогенних мікроорганізмів та трансформованих клітин [10]. Вони мають спонтанну цитотоксичну активність проти різних пухлинних клітин, клітин, що інфіковані вірусами, забезпечуючи перший рівень захисту проти пухлин та внутрішньоклітинних інфекцій до включення специфічних імунних механізмів [6]. Ймовірно, що підвищення NK-клітин ($CD56^+$) у хворих на АКМП є компенсаторною реакцією організму при недостатності T-клітинної ланки імунітету.

Важливе значення у діагностиці запальних процесів, алергічних реакцій, а також при оцінці ефективності проведеного лікування є визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів в сироватці крові. У групі хворих на АКМП спостерігалось підвищення ЦІКс до $102,76 \pm 7,02$ о. е. порівняно із групою практично здорових осіб $85,28 \pm 6,0$ о. е. .

Висновки.

1. У хворих на алкогольну кардіоміопатію виявлено зниження популяції T-лімфоцитів ($CD3^+$), що відображало напруження T-клітинної ланки імунітету з тенденцією до розвитку T-клітинного імунодефіциту за рахунок вірогідного зниження відносних та абсолютних показників T-лімфоцитів-хелперів ($CD4^+$).

2. Отримані результати свідчать про те, що у пацієнтів із АКМП спостерігається активація гуморальної ланки імунітету за рахунок субпопуляції активованих B-лімфоцитів ($CD23^+$) на тлі нормального рівня B-лімфоцитів ($CD19^+$), а також збільшення кількості ЦІКс. Такі зміни формують порушення гуморальної імунної відповіді, можуть безпосередньо впливати на посилення патологічного процесу.

3. У результаті комплексного вивчення кілерної ланки імунної системи доведено, що для хворих на АКМП характерно підвищення кілерної активності імунітету.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення особливостей клітинної та гуморальної ланки імунної системи при алкогольній кардіоміопатії, покращення ранньої діагностики захворювання та профілактиці розвитку ускладнень.

Література

1. Алкоголь убивает больше людей, чем СПИД // НЕЙРОNEWS (Психология и нейропсихология) – 2011. – № 2. – с. 21.
2. Алкогольная и дилатационная кардиомиопатия. Правомочен ли знак равенства? / С. Н. Терещенко, И. В. Жиров, Е. А. Котаева [и др.] // Кардиология. – 2008. – № 3. – с. 93-96.
3. Амосова К. М. Клінічна кардіологія: У 2 т. / К. М. Амосова. – К.: Здоров'я. – 2002. – Т. 2. – 992 с.
4. Боровиков В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. Боровиков – С-Пб.: Питер, 2001. – 656 с.
5. Дранник Г. Н. Специфический приобретенный (адаптивный) иммунитет: созревание T- и B-лимфоцитов, индукция толерантности, характеристика T-лимфоцитов / Г. Н. Дранник // Сучасні інфекції. – 2000. – №3. – С. 96-107.
6. Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А. А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – 780 с.
7. Кияк Ю. Г. Алкогольній кардіоміопатії: клініко-функціональна діагностика та особливості імунних змін / Ю. Г. Кияк, Х. М. Оброцька, Н. А. Слаба // Сімейна медицина. – 2012. – № 1. – с. 75-79.
8. Мостбауер Г. В. Алкогольная кардиомиопатия / Г. В. Мостбауер // Therapia. – 2010. – № 1(43). – с. 22-26.
9. Огороков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т 8. Диагностика болезней сердца и сосудов (Болезни миокарда. Сердечная недостаточность). / А. Н. Огороков. – М.: Мед. лит. – 2004. – 432 с.: ил.
10. Пинегин Б. В. NK-клетки: свойства и функции / Б. В. Пинегин, С. В. Дамбаева // Иммунология. – 2007. – №2. – С. 105-113.
11. Посібник з лабораторної імунології / [Лаповець Л. Є., Луцик Б. Д., Лебедь Г. Б., Акімова В. М.]. – Львів, 2008. – 268 с.
12. Сосин И. К. Алкогольная зависимость [Электронный ресурс] / И. К. Сосин // Medicus Amicus. – 2002. – № 3. Режим доступа : <http://www.medicusamicus.com>.
13. Fauchier L. Alcoholic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias / L. Fauchier // Chest. – 2003. – 123. – P. 320-324.
14. Intervention against Excessive Alcohol Consumption in Primary Health Care: A Survey of GPs' Attitudes and Practices in England 10 Years On / G. B. Wilson, C. A. Lock, Heather N. [and other] // Alcohol and Alcoholism. – 2011. – Vol. 46(5). – P. 570-577.
15. Mariann R., Piano M. Alcoholic cardiomyopathy. Incidence, clinical characteristics and pathophysiology / R. Mariann, M. Piano // Chest. – 2002. – 121. – P. 1638-1650.

УДК [616. 127-02:616. 89-008. 441. 13]-092. 19

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА АЛКОГОЛЬНУ КАРДІОМІОПАТІЮ

Лаповець Л. Є., Мартянова О. І., Телев'як Н. О., Башта Г. В.

Резюме. В роботі вивчались показники, які характеризують імунну систему у хворих на алкогольну кардіоміопатію. В результаті досліджень виявлено зниження T-лімфоцитів, що відображало тенденцію до розвитку T-клітинного імунодефіциту; активацію гуморальної ланки імунітету; збільшення ЦІКс; підвищення кілерної активності. Такі зміни формують порушення імунної відповіді. Визначення показників імунітету можна використовувати для попередження поглиблення патологічного процесу.

Ключові слова: алкогольна кардіоміопатія, T-лімфоцити, B-лімфоцити, NK-клітини, циркулюючі імунні комплекси.

УДК [616. 127-02:616. 89-008. 441. 13]-092. 19

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Лаповец Л. Е., Мартянова А. И., Телевьяк Н. А., Башта Г. В.

Резюме. В работе изучались показатели, характеризующие иммунную систему у больных алкогольной кардиомиопатией. В результате исследований обнаружено снижение Т-лимфоцитов, что отображало тенденцию к развитию Т-клеточного иммунодефицита; активацию гуморального звена иммунитета, увеличение ЦИКс, повышение киллерной активности. Такие изменения формируют нарушения иммунного ответа. Определение показателей иммунитета можно использовать для предупреждения усугубления патологического процесса.

Ключевые слова: алкогольная кардиомиопатия, Т-лимфоциты, В- лимфоциты, НК-клетки, циркулирующие иммунные комплексы.

UDC [616. 127-02:616. 89-008. 441. 13]-092. 19

Changes of Immune System in Patients with Alcoholic Cardiomyopathy

Lapovets L., Martyanova O., Televyak N., Bashta G.

Abstract. One of the greatest risks to human health in developed countries is the excessive use of alcohol. The epidemic alcohol abuse of the population, the scope of biomedical and socio-economic effects give rise to characterize alcoholism as a social pathology that is a real threat to the health of the nation. Chronic alcohol abuse leads to the development of alcoholic cardiomyopathy. The results of numerous clinical studies suggest an important role of immunological disorders in the pathogenesis of alcoholic cardiomyopathy, the occurrence of inflammatory reactions and possible persistence of various viral infections.

During the work 21 patients with alcoholic cardiomyopathy were examined, aged from 41 to 74 years. The control group consisted of 30 healthy individuals of appropriate age and sex. All patients were carried out: the determination of average molecular circulating immune complexes, relative and absolute content of populations and subpopulations of T- and B- lymphocytes.

The results of laboratory tests showed that in all patients studied the relative and absolute number of lymphocytes in patients with alcoholic cardiomyopathy is significantly ($p < 0.001$) lower than in the healthy individuals. Analyzing the results of subpopulations of T-lymphocytes, we can say that a decrease in the percentage of absolute figures and T-lymphocytes (CD3+) ($49,59 \pm 1,51\%$ and $0,67 \pm 0,05$ G/l) is observed in patients. The degree of reduction in the number of T-lymphocytes in general is often dependent on the intensity of the inflammatory process. Some authors the changes of the total number of T-lymphocytes (CD3+) connect not only with the direct influence of alcohol, but also do not dismiss the role of viral infections. In subpopulational composition of T-lymphocytes a downward trend of the relative and absolute content of T-helpers (CD4+) to $26,46 \pm 1,13\%$ and $0,36 \pm 0,04$ G/l is observed in patients with alcoholic cardiomyopathy. The subpopulation indicators of T-suppressors (CD8+) differed from that of the group of healthy persons – $23,12 \pm 0,94\%$ and $0,31 \pm 0,02$ G/l. Immunoregulatory index (CD4+/CD8+) in patients with alcoholic cardiomyopathy was 1. 18 .

Analysis of humoral immunity in patients revealed a moderate increase in the relative rate of B-lymphocytes (CD19+) $25,12 \pm 0,95\%$ ($p < 0,05$). At the same time the absolute indicators of the level of B-lymphocytes (CD19+) were lower than in healthy individuals $0,34 \pm 0,03$ G/l ($p < 0.001$). Activation of humoral immunity occurred by increasing the relative rate of activated B-lymphocytes (CD23+) to $20,75 \pm 0,94\%$ ($p < 0.001$). There was also a decrease ratio of (CD3+/CD19+) to 29. 1% compared with the control group by reducing the percentage of T-lymphocytes (CD3+).

The level of NK-cells (CD56+) in patients was significantly ($p < 0.001$) increased compared with the group of healthy individuals and numbered respectively $25,34 \pm 1,07\%$ and $19,42 \pm 0,92\%$.

An increase of average molecular circulating immune complexes to $102,76 \pm 7,02$ u. e. was also identified in patients with alcoholic cardiomyopathy.

These results show that in patients with alcoholic cardiomyopathy is observed a decrease in the population of T-lymphocytes, the relative and absolute indicators of T-lymphocytes-helpers (CD4+), which reflects the intensity of T-cell immunity with a tendency to the development of T-cell immunodeficiency; increased killer activity of the immune system. In patients revealed activation of humoral immunity by subpopulations of activated B-cells (CD23+) in the background of normal blood B-lymphocytes (CD19+). These changes form a violation of the humoral immune response and may directly affect the strengthening of the pathological process.

Key words: alcoholic cardiomyopathy , T-lymphocytes , B- lymphocytes, NK- cells, circulating immune complexes.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.

Стаття надійшла 23. 10. 2013 р.