

УДК [616.24-002:616.012-008.64-036.12]-085.37 : 612.017.11

Е.А. Павлова

Харьковский национальный медицинский университет

СОСТОЯНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ КЛЕТОЧНОЙ И ГУМОРАЛЬНОЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ПОСЛЕ ИММУНОКОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ, ВОЗНИКШЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

После дополнительного включения иммуномодулятора в схему комплексного лечения вторичной пневмонии, осложнившей хроническую сердечную недостаточность тяжелой степени, по сравнению с контролем установлено усиление функциональной активности полиморфноядерных лейкоцитов: увеличение фагоцитарного числа через 30 и 120 минут инкубации, фагоцитарного индекса через 120 минут инкубации, а также литической активности системы комплемента, что усиливает распознавание, захват и разрушение патогена и презентацию его пептидов иммунцитам. Также отмечается существенное снижение уровня СРБ и некоторое ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в крови больных, что свидетельствует об уменьшении неспецифической активации индукторов синтеза провоспалительных цитокинов (макрофагов и моноцитов) и активности процесса, способствуя снижению риска развития возможных осложнений.

Ключевые слова: *вторичная пневмония, хроническая сердечная недостаточность, иммунокоррекция, иммуномодулятор, функциональная активность.*

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это патофизиологический синдром, при котором в результате заболеваний сердечно-сосудистой системы развивается кардиальная дисфункция и, как следствие, дисбаланс между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца. Неадекватная перфузия органов и тканей в покое или при нагрузке часто сопровождается задержкой жидкости, ишемией, гипоксемией, развитием индуцированной формы вторичной иммунологической недостаточности. Нарушения в неспецифическом клеточном и гуморальном звене иммунитета (фагоцитоз, цитокиновая дисрегуляция и др.) в дальнейшем могут определять особенности течения, прогноза ХСН [1–10]. Довольно часто прогрессирование ХСН приводит к развитию опасного осложнения – вторичной (застойной) пневмонии – неспецифического инфекционно-воспалительного процесса без острого начала, клинические проявления которого нивелируются выступающими на первый план сердечно-сосудистыми нарушениями [11–15].

Целью настоящего исследования явилось выяснение влияния иммунокоррекции на показатели неспецифического клеточного и гу-

морального иммунитета у больных с ХСН в стадии тяжелых нарушений гемодинамики, осложненной вторичной пневмонией, до и после общепринятой терапии.

Материал и методы. Под наблюдением находились 20 человек зрелого и пожилого возраста (45–65 лет). Из них 10 (группа А, контроль) – больные ишемической болезнью сердца (ИБС), III ФК (одышка, сердцебиение, ангинозные боли возникали при обычной физической нагрузке), ХСН II Б стадии (застойные явления на фоне глубоких нарушений гемодинамики), которым проводилась общепринятая терапия; 10 наблюдаемых (группа В) – больные вторичной пневмонией, ИБС, III ФК, ХСН II Б стадии, которым проводилась иммунокоррекция на фоне общепринятой терапии. В качестве иммуномодулятора использовался «Иммунофан» (Россия), который вводили по 1 мл 0,005%-ного раствора внутримышечно 1 раз в сутки в течение 7 дней. Длительность заболевания колебалась от 3-х до 5-ти лет. При определении ФК стенокардии напряжения пользовались критериями Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (НУНА), диагноз устанавливался на основании жалоб, анамнеза заболевания, данных

© Е.А. Павлова, 2014

объективного обследования, 6-минутного теста-ходьбы [16].

Исследование иммунного статуса проводили дважды: до лечения и через 10 дней после лечения. Забор крови из локтевой вены проводили в утренние часы натощак. Гемолитическую активность комплемента определяли по методике Л.С. Резникова [17]. Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) периферической крови определяли унифицированным методом В.В. Меньшикова [17] с использованием микробной тест-культуры (*S. aureus*, штамм 9198) по количеству опсонизированных и переваренных внутриклеточно частиц тест-культуры. Фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ) и индекс бактерицидности нейтрофилов (ИБН) также определяли унифицированным методом В.В. Меньшикова [17]. Количество цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , а также С-реактивного белка (СРБ) устанавливали иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов фирмы «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

Полученные данные статистически обработали [18, 19].

Результаты и их обсуждение. Оценка полученных данных, характеризующих состояние неспецифической клеточной и гуморальной реактивности у больных с ХСН тяжелой степени, возникшей на фоне ИБС и осложненной гипостатической пневмонией (табл. 1), показала, что до лечения показатели фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов, такие как ФЧ через 30 минут инкубации, КФЧ, ИБН, были несколько снижены, а ФИ через 30 минут инкубации и активность системы комплемента незначительно повышены, но в целом существенно не различались в группах А и В.

Таблица 1. Показатели неспецифической иммунологической реактивности у больных с ХСН тяжелой степени, осложненной пневмонией, на фоне обычной терапии без и с иммунокоррекцией (M \pm t, n=10)

Показатель	Группа А		Группа В	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФЧ (30)	5,78 \pm 0,88	6,56 \pm 0,34	5,22 \pm 0,88	7,56 \pm 0,73
ФЧ (120)	7,22 \pm 0,92	6,44 \pm 0,41	6,67 \pm 0,15	7,33 \pm 0,13*
КФЧ	0,81 \pm 0,06	1,05 \pm 0,07*	0,79 \pm 0,08	0,89 \pm 0,05
ФИ (30)	34,00 \pm 1,63	41,33 \pm 1,84#	35,78 \pm 2,21	42,11 \pm 1,05*
ФИ (120)	40,33 \pm 2,17	48,00 \pm 1,69*	39,11 \pm 2,08	47,56 \pm 1,05#
ИБН	37,11 \pm 1,82	42,33 \pm 2,18*	37,44 \pm 3,23	43,00 \pm 3,11
Уровень комплемента, титр/мл	36,67 \pm 2,57	51,44 \pm 3,74*	37,43 \pm 3,72	59,39 \pm 1,18#

Примечание. * p<0,05; # p<0,01; достоверность различий с данными этой же группы до лечения.

После лечения активность полиморфноядерных лейкоцитов возрастала (табл. 1). ФЧ через 30 минут инкубации в группе В увеличилось в 1,45 раза по сравнению с исходным и в 1,15 раза относительно контроля. ФЧ через 120 минут инкубации достоверно повышалось в 1,12 раза (p<0,05) по сравнению с исходным и в 1,14 раза – с данными контроля. Значение КФЧ было в 1,13 раза больше исходного, однако в 1,17 раза меньше, чем в группе контроля. ФИ через 30 и 120 минут инкубации после лечения значительно возрастал: в 1,18 (p<0,05) и 1,22 раза (p<0,01) соответственно относительно исходных данных, однако мало отличался от такового в контроле. После лечения отмечалось также некоторое увеличение ИБН – в 1,15 раза относительно исходного уровня. Уровень комплемента достоверно увеличивался: в 1,59 раза (p<0,01) по сравнению с исходным и в 1,15 раза по сравнению с контролем. Последнее обеспечивает цитолиз и бактерицидность, влияет на хемотаксис гранулоцитов и моноцитов, обеспечивает усиление адгезии, опсонизации и фагоцитоза, что в комплексе способствует повреждению патогена.

Таким образом, полученные данные показывают, что исходно тяжелое клиническое состояние больных исследуемой группы и группы контроля сопровождается снижением защитных функций полиморфноядерных лейкоцитов и литической активности системы комплемента, в то время как проведение иммунокорректирующей терапии в дополнение к общепринятой заметно увеличивает функциональную активность лейкоцитов и гуморальных факторов - главных составляющих неспецифической иммунологической реактивности, и увеличивает распознавание, захват и разрушение патогена, презентацию его пеп-

тидов иммуноцитам, способствуя развитию более эффективных иммунных реакций.

Концентрации цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α , а в результате их влияния и СРБ до лечения у больных исследуемой группы были повышенными относительно нормальных, но мало отличались от контрольных (табл. 2), что является результатом неспецифической активации клеток мононуклеарно-фагоцитарной системы – циркулирующих моноцитов и тканевых макрофагов, реализующейся в условиях тяжелых нарушений микроциркуляции, и индуцирует синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и, как следствие, СРБ), определяющих эволюцию кардиальной дисфункции в дальнейшем [8–10, 20].

Именно с высвобождением макрофагальных цитокинов связаны метаболические перестройки при воспалении и возникновение симптомов интоксикации. Самым мощным цитокином является ФНО- α (стимулирует продукцию свободных радикалов фагоцитами, является хемотрактантом для макрофагов, увеличивает продукцию белков острой фазы гепатоцитами, индуцирует апоптоз ишемизированных кардиомиоцитов при ХСН), функции которого частично перекрываются ИЛ-1, ИЛ-6, и, таким образом, тандем этих цитокинов неразрывно действует в очаге воспаления.

После лечения в группе В концентрация ФНО- α стала в 1,29 раза ниже исходных значений и в 1,62 раза – значений группы А, содержание ИЛ-1 β также несколько уменьшилось относительно исходных данных и конт-

роля, а уровень ИЛ-6 был немного ниже исходного уровня, но выше такового в контроле (табл. 2). Уровень ИЛ-4 был незначительно выше исходного, но ниже такового в контроле.

Содержание СРБ после лечения было в 1,33 раза ниже исходного уровня ($p < 0,01$) и в 1,14 раза меньше, чем в контроле, что отражает своевременное наступление поздней (специфической, иммуноглобулиновой) фазы иммунного ответа на фоне применения иммунокоррекции в дополнение к стандартной терапии по сравнению с контролем, где и после лечения сохраняются высокие уровни СРБ [2, 12].

Сопоставление изменений уровня цитокинов и СРБ со степенью клиничко-гемодинамических изменений при ХСН, осложненной вторичной пневмонией, показывает, что содержание в крови провоспалительных цитокинов характеризует тяжесть течения болезни, а повышенный уровень СРБ, являющийся результатом цитокиновой инициации, отражает раннюю фазу системного воспалительного ответа. Иммунокоррекция, влияя на активность моноцитов – макрофагов, вероятно, стимулирует наступление более эффективной элиминации антигена, после чего уменьшается антигенная презентация, продукция макрофагальных провоспалительных цитокинов и, как следствие, СРБ.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении возможны, в частности изучение показателей специфического клеточного и гуморального иммунитета у больных с ХСН в стадии тяжелых нарушений гемоди-

Таблица 2. Содержание цитокинов и СРБ в сыворотке крови у больных с ХСН тяжелой степени, осложненной пневмонией, на фоне обычной терапии без и с иммунокоррекцией ($M \pm t$, $n=10$)

Показатель	Группа А		Группа В	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФНО- α , пкг/мл	166,6 (47,82)	151,10 (34,85)	(24,23)	93,28 (39,02)
ИЛ-1 β , пкг/мл	95,64 (3,60)	90,22 (20,24)	84,78 (17,7)	81,16 (19,49)
ИЛ-6, пкг/мл	73,94 (19,56)	64,90 (8,89)	68,52 (6,80)	65,52 (8,40)
ИЛ-4, пкг/мл	78,24 (4,34)	75,88 (4,40)	65,34 (9,23)	70,56 (10,80)
СРБ, мг/л	9,15 (0,50)	8,61 (0,51)	10,04 (0,57)	7,54 (0,40)*

Примечание. * $p < 0,01$; достоверность различий с данными этой же группы до лечения.

намики, осложненной вторичной пневмонией, до и после общепринятой терапии.

Выводы

1. Применение иммунокоррекции в комплексе с общепринятой терапией для лечения ХСН тяжелой степени, осложненной вторичной пневмонией, приводит к усилению функциональной активности полиморфноядерных лейкоцитов: увеличению фагоцитарного числа через 30 и 120 минут инкубации, фагоцитарного индекса через 120 минут инкубации, а также активности системы комплемента – важных составляющих неспецифической реактивности, усиливая распознавание, захват и разрушение патогена, презентацию его пептидов иммуноцитам.

2. Достоверное снижение уровня СРБ и некоторое ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в крови больных свидетельствует об уменьшении неспецифической активации макрофагов и моноцитов – индукторов синтеза провоспалительных цитокинов, по-видимому, обусловленной эффективным удалением антигена, отражает уменьшение активности процесса и снижение риска развития возможных осложнений.

3. Для восстановления измененных показателей неспецифического клеточного и гуморального иммунитета при ХСН тяжелой степени, осложненной вторичной пневмонией, целесообразно дополнительное включение иммуномодулятора в схему комплексного лечения.

Литература

1. Амосова Е.Н. Современный взгляд на лечение хронической сердечной недостаточности / Е.Н. Амосова, Л.Г. Воронков // Здоров'я України XXI сторіччя. – 2007. – № 5. – С. 11–12.
2. Демихова Н.В. С-реактивный белок и функция эндотелия при хронической сердечной недостаточности в динамике лечения / Н.В. Демихова, В.Г. Псарева // Проблеми сучасної медичної науки та освіти. – 2009. – № 3. – С. 25–28.
3. Прилуцкий А.С. Иммунодефицитные состояния в клинической практике. Варианты, клинико-лабораторные признаки, методы оценки / А.С. Прилуцкий // Лікування та діагностика. – 2004. – № 2. – С. 25–32.
4. Роль иммуновоспалительных механизмов в развитии хронической сердечной недостаточности / М.Н. Кочуева, А.С. Шалимова, Г.И. Кочуев, А.П. Браславская // Експериментальна і клінічна медицина. – 2010. – № 3. – С. 88–92.
5. Чеботарев Д.Ф. Хроническая сердечная недостаточность в гериатрической практике / Д.Ф. Чеботарев, О.В. Коркушко // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 5. – С. 150–151.
6. Хроническая сердечная недостаточность, обусловленная ишемической болезнью сердца / Н.Т. Вагутин, Н.В. Калинкина, А.Н. Шевелев, В.В. Адаричев // Серцева недостатність. – 2010. – № 2. – С. 95–106.
7. Circulating interleukin-1 β and interleukin-6 concentrations are closely associated with γ -glutamyltranspeptidase activity in middle-aged Japanese men without obvious cardiovascular diseases / K. Mochizuki, Y. Misaki, R. Miyauchi [et al.] // Metabolism. – 2011. – Vol. 60, № 7. – P. 914–922.
8. Cytokines, macrophage lipid metabolism and foam cells: Implications for cardiovascular disease therapy / J.E. McLaren, D.R. Michael, T.G. Ashlin, D.P. Ramji // Prog. Lipid. Res. – 2011. – Vol. 50, № 4. – P. 331–347.
9. Enhanced interleukin-1 activity in plasma of patients with acute decompensated heart failure / B.W. Van Tassell, L. Gambill, I. Okogbue [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 57, № 14. Suppl. 1. – P. E249.
10. Risk factor analysis of plasma cytokines in patient with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay / T.B. Martins, J.L. Anderson, J.B. Muhlestein [et al.]. – Am. J. Clin. Pathol. – 2006. – Vol. 125. – P. 906–913.
11. Березин А.Е. Биологические прогностические факторы риска у пациентов с внебольничной пневмонией. Клиническое значение, ожидания и перспективы / А.Е. Березин // Український медичний часопис. – 2010. – № 3. – С. 81–87.
12. Богацкая Е.Е. С-реактивный протеин как маркер тяжести течения внегоспитальной пневмонии / Е.Е. Богацкая, В.В. Дмитриченко // Медичні перспективи. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 161–163.

13. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике : пособие для врачей / А.Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Р. С. Козлов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 186–225.
14. Клеточные факторы местной защиты при внебольничной пневмонии / Н.М. Кондрашова, Н.Г. Плехова, Д.В. Заворуева [и др.] // Цитология. – 2010. – Т. 52, № 7. – С. 588–595.
15. Панева М.А. Клинико-иммунологические маркеры затяжной внебольничной пневмонии у пожилых больных / М.А. Панева, В.И. Совалкин, Т.Ф. Соколова // Клиническая геронтология. – 2010. – Т. 16, № 7/8. – С. 9–13
16. *Перечен Н.Б.* Применение пробы с 6-минутной ходьбой для оценки состояния больных с хронической сердечной недостаточностью / Н.Б. Перечен, А.Э. Кутузова, А.О. Недошивин // Клиническая медицина. – 2000. – № 12. – С. 31–33.
17. Медицинские лабораторные технологии / под ред. А.И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 1999. – Т. 2. – 656 с.
18. *Гмурман В.Е.* Теория вероятностей и математическая статистика / В.Е. Гмурман. – М. : Высш. шк., 2001. – 479 с.
19. *Халафян А.А.* STATISTICA 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. / А.А. Халафян. – М. : Бином-Пресс, 2007. – 512 с.
20. *Memon L.* Association of C-reactive protein with the presence and extent of angiographically verified coronary artery disease // L. Memon, V. Spasojevic-Kalimanovska // Tohoku J. Exp. Med. – 2006. – Vol. 209. – P. 197–206.

О.О. Павлова

СТАН НЕСПЕЦИФІЧНОЇ КЛІТИННОЇ ТА ГУМОРАЛЬНОЇ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ ПІСЛЯ ІМУНОКОРЕКЦІЇ У ХВОРИХ З ПНЕВМОНІЄЮ, ЩО ВИНИКЛА НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Після додаткового включення імуномодулятора в схему комплексного лікування вторинної пневмонії, що ускладнила хронічну серцеву недостатність важкого ступеня, порівняно з контролем встановлено посилення функціональної активності поліморфноядерних лейкоцитів: збільшення фагоцитарного числа через 30 і 120 хв інкубації, фагоцитарного індексу через 120 хв інкубації, а також літичної активності системи комплементу, що підсилює розпізнавання, захват і руйнування патогену та презентацію його пептидів імуноцитам. Також відзначається істотне зниження рівня СРБ і деяке ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 в крові хворих, що свідчить про зменшення неспецифічної активації індукторів синтезу прозапальних цитокінів (макрофагів і моноцитів) і активності процесу, сприяючи зниженню ризику розвитку можливих ускладнень.

Ключові слова: вторинна пневмонія, хронічна серцева недостатність, імунокорекція, імуномодулятор, функціональна активність.

Ye.A. Pavlova

CONDITION OF NONSPECIFIC CELLULAR AND HUMORAL IMMUNOLOGICAL REACTIVITY AFTER IMMUNOCORRECTION PATIENTS WITH PNEUMONIA ARISEN ON THE BACKGROUND OF CHRONIC HEART FAILURE

After additional inclusion of immunomodulator in the scheme of complex secondary pneumonia treatments which was a complication of chronic heart failure, severe degree in compared with the control set increased functional activity of the polymorphonuclear leukocytes: increasing phagocytic number after 30 and 120 minutes of incubation, the phagocytic index after 120 minutes of incubation, as well as lytic activity of the complement system, which enhances detection, seizure and destruction of the pathogen and its peptides presentation for immune cells. Also observed a significant reduction in CRP levels and some reduction a TNF- α , IL-1 β , IL-6 in the blood of patients, indicating a decrease in non-specific activation of inductors of proinflammatory cytokine synthesis (macrophages and monocytes) and the activity of the process, helping to reduce the risk of possible complications.

Key words: secondary pneumonia, chronic heart failure, immunotherapy, immunomodulator, functional activity.

Поступила 31.07.14