

УДК 616.12-008.315+616-092+57.083.3

Вірстюк Н.Г., Черкашина О.Є.

Зміни показників клітинного імунітету, антинуклеарних антитіл та туморнекротизуючого фактора альфа у хворих із хронічною серцевою недостатністю

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

E-mail: virstyukn@gmail.com

Резюме. Роботу присвячено вивченню динаміки показників клітинного імунітету, вмісту антинуклеарних антитіл (АНА) і туморнекротизуючого фактора альфа (ТНФ α) у крові хворих із ХСН, залежно від стадії захворювання. Обстежено 126 хворих на АГ, ускладнену ХСН. Проведено загальноклінічне, ультразвукове та імунологічне обстеження хворих. Стан клітинного імунітету оцінювали імунофлюоресцентним методом за допомогою моноклональних антитіл. Вміст АНА та ТНФ α у крові хворих визначали імуноферментним методом. У хворих на АГ із ХСН виявлено вторинний імунодефіцит. Зміна цих показників наростала зі збільшенням стадії ХСН. АНА були виявлені у крові 85 (67,46%) хворого, з них лише у 17 (21,79%) хворих І групи і у 42 (87,5%) хворих ІІ групи. Виявлено збільшення вмісту прозапального цитокіну ТНФ α у крові обстежених хворих, що наростало зі збільшенням ступеня ХСН. **Висновки:** У хворих із ХСН розвивається вторинний імунодефіцит, який наростає зі збільшенням стадії ХСН. Серед хворих із ХСН має місце порушення імунної системи у вигляді розвитку аутоімунних реакцій з появою у крові АНА. Навантаження організму АНА супроводжується розвитком системної запальної відповіді зі збільшенням у крові ТНФ α .

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, вторинний імунодефіцит, антинуклеарні антитіла, туморнекротизуючий фактор альфа.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Проблема прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН) залишається актуальною на сьогоднішній день як в Україні, так і у світі. Розвиток хронічної серцевої недостатності (ХСН) є наслідком ряду захворювань серцево-судинної системи, серед яких чільне місце займають артеріальна гіпертензія (АГ) [5, 8].

Існуючі теорії (кардіоренальна, кардіоциркулярна, гемодинамічна, нейрогуморальна) не завжди пояснюють причини розвитку ХСН [4]. Тому підлягають подальшому вивченню патогенетичні ланки прогресуючого перебігу ХСН [2].

Надмірна активація ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатоадреналової систем, яка є домінуючою в патогенезі ХСН, в останні роки коригується застосуванням бета-адреноблокаторів та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту [1]. Проте, в більшості випадків відзначається прогресування ХСН. Тому науковці і клініцисти дедалі більше уваги надають імунологічним аспектам патогенезу ХСН [6], проте ще багато аспектів імунологічних порушень залишаються нез'ясованими.

Про роль імунної системи в патогенезі ХСН свідчить виявлене збільшення у крові хворих прозапальних цитокінів: туморнекротизуючого фактору альфа (ТНФ α), інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-6 [7].

Серед прозапальних цитокінів ключове значення має туморнекротизуючий фактор альфа (ТНФ α), надлишок якого при ХСН призводить до контрактильної дисфункції та ремодулювання міокарда, міокардіального фіброзу, реіндукції фетального фенотипа міокарда, апоптозу кардіоміоцитів, ендотеліальної дисфункції, міопатії скелетних м'язів, серцевої кахексії. Доведено, що підвищені рівні ТНФ α корелюють із важкістю ХСН та є незалежним предиктором смертності [9, 11].

Метою роботи було вивчення динаміки показників клітинного імунітету, вмісту АНА та ТНФ α у крові хворих із ХСН залежно від стадії захворювання.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 126 хворих на АГ, ускладнену ХСН, 54 (42,86%) чоловіків і 72 (57,14%) жінки віком (68,3 \pm 5,8) років. Серед обсте-

жених було 78 (61,91%) хворих з ХСН ІА стадії ФК ІІІ за NYHA (І група) і 48 (38,09%) – ІБ стадії ФК ІV за NYHA (ІІ група). Тривалість захворювання складала (7,68 \pm 5,53) років. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Проведено загальноклінічне, ультразвукове та імунологічне обстеження хворих. Стан клітинного імунітету оцінювали за вмістом в сироватці крові субпопуляції CD3+-лімфоцитів загальних, CD4+-Т-лімфоцитів-хелперів (Тх), CD8+-Т-лімфоцитів-супресорів (Тс), IPO47 (HLA-DR) – активованих Т-лімфоцитів, CD24+-В-лімфоцитів загальних, CD150 (IPO3)+-В-лімфоцитів активованих, CD56+-природних кілерів та величиною імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+ (Тх/Тс), визначення яких проводили імунофлюоресцентним методом за допомогою моноклональних антитіл Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Е.Кавецького НАН України і "Sigma" (США) за методиками фірм-виробників. Попередньо виділяли лімфоцити зі свіжої гепаринізованої периферичної крові в градієнті густини (1,076-1,080) фікол (Uppsala, Швеція) - верографіну (Srofa, Чехія), відмивали їх і стандартизували до кінцевої концентрації 3-10⁶/клітин в 1мл. Відсоток лімфоцитів, що несуть на своїй поверхні певний антиген, визначали після підрахунку 100 клітин в препараті за допомогою флуоресцентного мікроскопа.

Вміст АНА у крові визначали імуноферментним методом (ELISA) на імуноферментному аналізаторі згідно з інструкцією до тест-систем [10,12], використовували комерційні набори фірми "Clark Laboratories" (США).

Вміст ТНФ α визначали у крові імуноферментним методом (ELISA) за використання наборів „ProCon“ („Протеїновий контур“, С.-Петербург) з допомогою комерційних наборів Cytimmune (США).

Статистичне опрацювання отриманих результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері з використанням програми "Statistica 7.1 for Windows".

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів дослідження дозволив встановити, що у хворих на АГ із ХСН виявлено вторинний імунодефіцит, який проявлявся зменшенням кількості CD3+-Т-лімфоцитів, CD4+-Т-лімфоцитів, CD56+-природних кілерів, IPO47-активованих Т-лімфоцитів у крові із зменшенням імунорегуляторного індексу CD4+/CD8 (p<0,05). Зміна цих показників наростала зі збільшенням стадії ХСН (табл. 1). У хворих І групи виявлено помірне зменшення кількості CD3+-Т-лімфоцитів у крові на 9,95% (p<0,05), CD4+-Т-лімфоцитів – на 16,81% (p<0,05), CD56+-природних кілерів – на 9,70% (p<0,05) і IPO47-активованих Т-лімфоцитів – на 17,22% (p<0,05), що супроводжувалося зменшенням імунорегуля-

Таблиця 1. Порівняльна характеристика показників клітинної ланки імунітету у хворих із хронічною серцевою недостатністю в залежності від її стадії (M \pm m)

Показники	Здорові, n=20	І група, n=78	ІІ група, n=48
CD3+(%)	70,53 \pm 2,50	63,51 \pm 3,77*	55,26 \pm 3,60*•
CD4+(%)	45,75 \pm 2,77	38,06 \pm 2,45*	31,82 \pm 2,74*•
CD8+(%)	31,34 \pm 0,95	35,84 \pm 2,38*	37,83 \pm 1,84*
CD24+(%)	15,85 \pm 0,62	14,74 \pm 0,79	13,20 \pm 1,26*
CD56+(%)	17,42 \pm 0,25	15,73 \pm 0,50*	13,64 \pm 1,17*•
CD150(%)	5,13 \pm 0,38	5,92 \pm 0,46	6,14 \pm 0,58*
IPO47(%)	13,30 \pm 0,49	11,01 \pm 0,87*	10,37 \pm 1,01*
Th/Ts (CD4+/CD8+)	1,46 \pm 0,07	1,13 \pm 0,08*	0,92 \pm 0,06*•

Примітки: * – вірогідність відмінності показників від таких у здорових, p<0,05; • – вірогідність відмінності показників І групи від таких ІІ групи, p<0,05

торного індекса на 22,60% ($p < 0,05$). Такі зміни показників клітинного імунітету вказують на розвиток вторинного імунodefіциту у хворих на АГ із ХСН ІА стадії. В той же час, у цих хворих кількість CD24+В-лімфоцитів загальних вірогідно не змінювалася, а кількість CD150 (ІПО3)+В-лімфоцитів активованих помірно зростала – на 15,98% ($p < 0,05$) поряд зі збільшенням кількості CD8+Т-лімфоцитів, які володіють імунорегулюючим впливом на стан гуморального імунітету, – на 14,36% ($p < 0,05$). Виявлені зміни, на нашу думку, вказують на розвиток дисбалансу клітинного імунітету у хворих із ХСН ІА стадії.

У хворих ІІ групи динаміка показників клітинного імунітету була більш вираженою. Зокрема, більш виражено зменшилась у крові кількість CD3+Т-лімфоцитів – на 21,65% ($p < 0,05$), CD4+Т-лімфоцитів – на 23,89% ($p < 0,05$), CD56+природних кілерів – на 21,70% ($p < 0,05$) і ІПО47-активованих Т-лімфоцитів – на 22,03% ($p < 0,05$) із зменшенням імунорегуляторного індекса на 36,99% ($p < 0,05$). За отриманими результатами досліджень, у хворих із ХСН ІІБ стадії розвивається виражений вторинний імунodefіцит, що може пояснювати часту появу у них інфекційних процесів у вигляді пневмонії, загострення хронічного пієлонефриту та інших. Виявлено, що у хворих із ХСН ІІБ, стадії на відміну від хворих із ХСН ІА стадії, кількість CD24+В-лімфоцитів загальних зменшилась на 16,71% ($p < 0,05$), що може бути зумовлено виснаженням імунної системи на цій стадії захворювання. Проте, кількість CD150 (ІПО3)+В-лімфоцитів активованих збільшилась на 19,69% ($p < 0,05$) поряд зі збільшенням кількості CD8+Т-лімфоцитів на 20,71% ($p < 0,05$), що вказує на поглиблення дисбалансу клітинного імунітету у хворих із ХСН ІА стадії.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що АНА були виявлені у крові 85 (67,46%) хворих, з них лише у 17 (21,79%) хворих І групи і у 42 (87,5%) хворих ІІ групи.

Аналіз результатів дослідження дозволив виявити збільшення вмісту прозапального цитокіну ТНФ α у крові обстежених хворих, що наростало зі збільшенням ступеня ХСН. Зокрема, у хворих І групи вміст ТНФ α у крові складав ($32,64 \pm 2,28$) пг/мл ($p < 0,05$), ІІ групи – ($54,72 \pm 3,85$) пг/мл ($p < 0,05$), порівняно з ($20,31 \pm 1,05$) пг/мл у здорових. Особливе збільшення вмісту ТНФ α у крові, порівняно зі здоровими, виявлено у 71 (83,53%) хворих з ХСН, у яких були діагностовані АНА у крові. Ми виявили пряму кореляцію між титром АНА і вмістом ТНФ α у крові ($r = + 0,59$; $p < 0,05$), що вказує на взаємозв'язок між розвитком системної запальної відповіді та автоімунних реакцій у хворих з ХСН.

Таким чином, розвиток автоімунних реакцій з появою у крові АНА у хворих із ХСН залежить від стадії ХСН та відображає характер порушень імунної системи.

Висновки

1. У хворих із ХСН ІА стадії ФК ІІІ за NYHA і ІІБ стадії ФК ІV за NYHA розвивається вторинний імунodefіцит, який наростає зі збільшенням стадії ХСН.

2. У 67,5% випадків серед хворих із ХСН спостерігається порушення імунної системи у вигляді розвитку автоімунних реакцій з появою у крові АНА, розвиток яких переважно спостерігається у хворих з ХСН ІІБ стадії ФК ІV NYHA.

3. Навантаження організму АНА супроводжується розвитком системної запальної відповіді зі збільшенням у крові ТНФ α .

Перспективами подальших досліджень у даному напрямку є вивчення ефективності комплексних схем лікування, які б могли позитивно впливати на показники імунної системи у хворих із ХСН.

Література

1. Воронков Л.Г. Современные европейские рекомендации по

диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности: что нового? / Л.Г. Воронков // Укр. мед. вісник – 2006. – №1. – С.13-17.

2. Галюк Н.М. Эффективность глутаргину в качестве терапии супроводу у хворих на артеріальну гіпертензію ІІ ступеня, що тривало отримують антигіпертензивну терапію препаратами першої лінії / Н.М.Галюк // Галицький лікарський вісник. – 2010. – Т. 17, №3. – С. 32 – 35.

3. Громашевская Л.Л. „Средние молекулы“ как один из показателей „метаболической интоксикации“ в организме / Громашевская Л.Л. // Лаб.диагностика.–1997.– №1.–С.11-16.

4. Кравченко Н.А. Механизмы развития кардиометаболического синдрома при ожирении / Н.А.Кравченко, Н.Н.Клименко // Проблеми ендокринної патології. – 2012. – №1. – С. 84-93.

5. Кошля В.І. Вплив тіотриазоліну на стан ПОЛ у хворих із серцевою недостатністю, зумовленою артеріальною гіпертензією / Кошля В.І., Дмитрієва С.М., Івахненко Н.Т. [та ін.] // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, №5. – С. 39 – 41.

6. Масляева Л.В. К проблеме сочетаний артериальной гипертензии с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью: все ли изучено? / Масляева Л.В., Коваль С.Н. // Укр. терапевт. журн. – 2006. – №3. – С.76-82.

7. Мохамед Хасан Мохамед Сид Ахмед Фактор некроза опухоли-а как неспецифический маркер воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью в пожилом возрасте / Мохамед Хасан Мохамед Сид Ахмед // Вісник СумДУ.– 2006.– №2 (86).– С.152-161.

8. Оринчак М.А. Ризик-фактори, діагностичні маркери та особливості лікування артеріальної гіпертензії у хворих з метаболічним синдромом / М.А.Оринчак, Н.М.Середюк, І.П.Вакалюк [та ін.] // Артеріальна гіпертензія. – 2011. – №1 (15). – С. 73 – 78.

9. Серик С.А. Интерлейкин-10 и про-/противовоспалительный цитокиновый баланс при сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа. / С.А.Серик, Т.А.Ченчик, Э.Н.Сердобинская-Канивец, Т.Н.Бондарь // Український терапевтичний журнал. – 2012. – №3-4. – с. 58-63.

10. Gniewek R.A. et al. Comparison of antinuclear antibody testing methods: immunofluorescence assay versus enzyme immunoassay / Gniewek R.A. et al. // Clin. And Diagnostic Lab. Immunol. – Mar. 1997. – p. 185-188.

11. Oikonomou E. The role of inflammation in heart failure: new therapeutic approaches / Oikonomou E., Tousoulis D., Siasos G. et al. // Hellenic J. Cardiol. – 2011. – Vol. 52, №1. – P. 30–40.

12. Rern P. Measurement of antinuclear antibodies: assessment of different test systems / Rern P., Kron M., Hiesche K. // Clin. And Diagnostic Lab. Immunol. – Jan. 2000. – p.72-78.

Вирстюк Н.Г., Черкашина Е.Е.

Изменения показателей клеточного иммунитета, антинуклеарных антител и туморнекротизирующего фактора альфа у больных с хронической сердечной недостаточностью
Ивано-Франковский национальный медицинский университет
Ивано-Франковск, Украина
e-mail: virstyukn@gmail.com

Резюме. Работу посвящено изучению динамики показателей клеточного иммунитета, содержания антинуклеарных антител (АНА) и туморнекротизирующего фактора альфа (ТНФ α) в крови больных с ХСН в зависимости от стадии заболевания. Обследовано 126 больных АГ, осложнённой ХСН. Проведено общеклиническое, ультразвуковое и иммунологическое обследование больных. Состояние клеточного иммунитета оценивали иммунофлюоресцентным методом с помощью моноклональных антител. Содержание АНА и ТНФ α в крови больных определяли иммуноферментным методом. У больных АГ с ХСН выявлен вторичный иммунодефицит. Изменение этих показателей нарастало с увеличением стадии ХСН. АНА были выявлены в крови 85 (67,46%) больных, из них только у 17 (21,79%) больных І группы и у 42 (87,5%) больных ІІ группы. Выведено увеличение содержания провоспалительного цитокина ТНФ α в крови обследованных больных, что нарастало с увеличением степени ХСН. Выводы: У больных с ХСН развивается вторичный иммунодефицит, который нарастает с увеличением стадии ХСН. Среди больных с ХСН имеет место нарушение иммунной системы в виде развития аутоиммунных реакций с появлением в крови АНА. Нагрузка организма АНА сопровождается развитием системного воспалительного ответа с увеличением в крови ТНФ α .

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, вторичный иммунодефицит, антинуклеарные антитела,

туморнекротизирующий фактор альфа.

N.H. Virstiyuk, O.Ye. Cherkashyna

Change in the Indices of Cellular Immunity, Antinuclear Antibodies and Tumor Necrosis Factor Alpha in Patients with Chronic Heart Failure

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

e-mail: virstiyukn@gmail.com

Abstract. The work is devoted to the study of the dynamics of cellular immunity indices, antinuclear antibodies (ANA) and tumor necrosis factor alpha (TNF α) content in the blood of patients with CHF depending on the stage of the disease. The study involved 126 patients with hypertension complicated by heart failure. General clinical, ultrasound and immunological examination of patients was conducted. The state of cellular immunity was assessed by the immunofluorescence method using monoclonal antibodies. The ANA and the TNF α content in the patients' blood was determined by the immune-ferment analysis.

Secondary immunodeficiency was revealed in patients suffering from AH with CHF. The change of these parameters was increasing as increased the stage of CHF. The ANA were detected in the blood of 85 (67.46%) patients including only 17 (21.79%) patients from *Group I* and 42 (87.5%) patients from *Group II*. An increase in the TNF α proinflammatory cytokine content was revealed in the patients' blood. It grew together with the increase of CHF degree.

Conclusions. The secondary immunodeficiency develops in patients with CHF and increases with the increase of the heart failure stage. Among the patients with CHF there a disorder of the immune system was found in the form of autoimmune reactions with the appearance of ANA in the blood. The load of the body with ANA is accompanied by the development of systemic inflammatory response with an increase of TNF \pm in blood.

Keywords: *Chronic Heart Failure, the Secondary Immunodeficiency, Antinuclear Antibodies, Tumor Necrosis Factor Alpha.*

Надійшла 20.10.2014 року.

УДК 616.831 – 005.1+ 616.89 – 008.463

Герасимчук В. Р.

Особливості когнітивних та емоційних розладів у ранньому відновному періоді ішемічного інсульту

Кафедра неврології та нейрохірургії

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

viktorianeuro@gmail.com

Резюме. Було досліджено наявність та ступінь вираженості когнітивних та емоційних порушень у хворих в ранньому відновному періоді півкульного ішемічного інсульту. Для діагностики когнітивних порушень використовували шкалу MMSE, Монреальську шкалу когнітивної оцінки (MoCA), батарею тестів FAB. Депресивні та тривожні розлади оцінювали за допомогою шкали самооцінки депресії Цунга, госпітальної шкали тривоги та депресії (HADS), опитувальника реактивної та особистісної тривожності Спілбергера-Ханіна. У 87,7% хворих були виявлені когнітивні порушення (КП), серед них переважали легкі (24,6%) та помірні КП (36,9%). Середній бал за шкалою MMSE у обстежених хворих становив 24,15 \pm 0,45, порівняно із 29,16 \pm 0,38 у контрольній групі. В основній групі середній бал за MoCA склав 18,73 \pm 0,65, тоді як у контрольній – 28,05 \pm 0,24. У 46,2% пацієнтів в емоційному статусі був виявлений депресивний синдром, та у 40,0% – тривожний синдром. В структурі емоційних розладів переважав депресивний синдром легкого ступеня (36,9%) та легко виражений тривожний синдром (35,4%). Поєднання тривожного та депресивного синдромів спостерігали у 18 (27,7%) досліджуваних пацієнтів. В середньому показник тривожності за HADS становив 9,64 \pm 0,45 балів, показник депресії – 11,48 \pm 0,36 балів проти 4,32 \pm 0,29 та 3,98 \pm 0,35 балів у контрольній групі відповідно. У процесі дослідження шкала MoCA виявилась більш чутливою та дозволила діагностувати когнітивні порушення у 87,7% пацієнтів, тоді як за допомогою MMSE дані розлади були виявлені лише у 73,8% (p<0,05). Тому використання Монреальської шкали дозволить досягти більш точної та ранньої діагностики проявів когнітивної дисфункції після перенесеного інсульту.

Ключові слова: *ішемічний інсульт, ранній відновний період, когнітивні порушення, депресія, тривожність.*

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Високий відсоток смертності та інвалідизації хворих на інсульт [1] зумовлюють актуальність проблеми ефективної терапії та реабілітації пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями.

Пріоритетом у лікуванні хворих у ранньому відновному періоді ішемічного інсульту є їх реабілітація та соціальна реадaptaція. Проте повноцінне відновлення, зокрема здійснення адекватної фізичної реабілітації, можливе при певній

мотивації пацієнта. Мотивація безпосередньо залежить від емоційного та когнітивного статусу хворого. Зниження летальності при інсульті, досягнуте протягом останнього десятиліття, супроводжується зростанням поширеності постінсультних когнітивних порушень (ПІКП) [2, 5]. Разом із розладами емоційної сфери вони значно знижують якість життя пацієнтів, призводячи до стійкої дезадаптації. За даними літератури, інсульт підвищує ризик розвитку деменції у хворих у 4–12 разів [9]. Проте далеко не у всіх хворих, які перенесли інсульт, виникає деменція. Значно частіше діагностуються помірні ПІКП, поширеність яких варіює від 23% до 55% протягом трьох місяців після інсульту [10]. Частота постінсультної депресії (ПД) становить 30–42% [3, 8]. У 59% пацієнтів протягом перших 10 днів після інсульту [7] розвивається астеничний синдром, і до кінця першого року цей показник зростає до 77%. [4, 7].

Проте при оцінці ефективності лікування постінсультних хворих приділяється недостатня увага динаміці власне когнітивних та емоційних розладів, на відміну від рухових та чутливих порушень [3]. Для ефективної діагностики ПІКП та ПД важливим є вибір оптимальної методики клінічного обстеження. Діагностичними інструментами в даному випадку є опитувальники та шкали, які виявили високу чутливість і специфічність при оцінці постінсультних когнітивних та емоційних розладів [6].

Мета дослідження: виявлення та оцінка ступеня вираженості когнітивних та емоційних порушень у хворих в ранньому відновному періоді півкульного ішемічного інсульту.

Матеріал і методи дослідження

У ході роботи було обстежено 65 пацієнтів (39 чоловіків та 27 жінок) в ранньому відновному періоді півкульного ішемічного інсульту. Середній вік становив 59,35 \pm 1,58 років. Інсульт був локалізований у лівій гемісфері головного мозку в 34 осіб (52,3%), у правій гемісфері – у 31 (47,7%) хворих. Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб (9 чоловіків та 6 жінок) із середнім віком 51,4 \pm 2,39 років. Дослідження проводилось на базі відділення судинної неврології Івано-Франківської обласної клі-