

Н.А. Клименко, Е.А. Павлова

Особенности клеточного и гуморального иммунитета после иммунокоррекции у больных хронической сердечной недостаточностью в стадии глубоких нарушений гемодинамики, возникшей на фоне ишемической болезни сердца и осложненной пневмонией

Харьковский национальный медицинский университет

Ключевые слова: гипостатическая пневмония, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, иммунокоррекция, клеточный и гуморальный иммунитет.

После иммунокоррекции, проведенной в сочетании с базисной терапией, при хронической сердечной недостаточности тяжелой степени, возникшей на фоне ишемической болезни сердца и осложненной пневмонией, по сравнению с контролем установлено: увеличение защитной функции полиморфноядерных лейкоцитов, лизирующей их активности, активности системы комплемента и уровня ИЛ-4; снижение уровня ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α ; увеличение интегрального CD3+Т-клеточного пула в основном за счет CD4+ клеток; уменьшение продукции IgM и образования низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов, а также увеличение содержания IgA и IgG, что может свидетельствовать об уменьшении активности процесса.

Особливості клітинного і гуморального імунітету після імунотерапії у хворих з хронічною серцевою недостатністю в стадії глибоких порушень гемодинаміки, яка виникла на тлі ішемічної хвороби серця і ускладнилась пневмонією

М.О. Клименко, О.О. Павлова

Після імунотерапії, проведенної в поєднанні із базисним лікуванням хронічної серцевої недостатності середньоважкого ступеня, яка виникла на тлі ішемічної хвороби серця і ускладнилась пневмонією, в порівнянні з контролем встановлено: підвищення захисної функції поліморфноядерних лейкоцитів крові, їх літичної активності та активності системи комплемента і рівня цитокіну ІЛ-4; зниження рівнів ІЛ-1, ІЛ-6 і ФНО- α ; збільшення інтегрального CD3+Т-клітинного пулу за рахунок CD4+-лімфоцитів; зменшення продукції ІгМ та утворення низькомолекулярних циркулюючих імунних комплексів, а також збільшення вмісту ІгА та ІгG, що свідчить про зменшення активності процесу.

Ключові слова: гіпостатична пневмонія, хронічна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, імунотерапія, клітинний і гуморальний імунітет.

Патологія. – 2009. – Т.6., №3. – С. 61-66

Peculiarities of cellular and humoral immunity after immunocorrection in patients with chronic cardiac insufficiency in stage of severe disturbances of haemodynamics arised on background of ischemic heart disease and complicated by pneumonia

N.A. Klimenko, Ye.A. Pavlova

After immunocorrection which is carried out in the combination with the basic therapy of chronic cardiac insufficiency arised during ischemic heart disease and complicated by pneumonia in comparison with control, following data were revealed: an increase in defensive function, ingulfing activity of polymorphonuclear leukocytes in the blood, their lytic activity and complement system activity; an increase in content of IL-4, a decrease in contents of IL-1, IL-6 and TNF- α , an increase of CD3+-T lymphocytes number, due to CD4+-T-cells; a decrease in production of IgM and formation of lowmolecular circulating immune complexes and an increase in production of IgA and IgG, that testifies to a decreased process activity.

Key words: hypostatic pneumonia, chronic cardiac insufficiency, ischemic heart disease, immunocorrection, cellular and humoral immunity.

Pathologia. 2009; 6(3): 61-66

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин, приводящих к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая сопровождается расстройством микроциркуляции вследствие кардиальной дисфункции, может проявляться нарушением фагоцитоза, цитокиновой дисрегуляцией, клеточной и гуморальной систем иммунитета в целом и служить ярким примером индуцированной формы вторичной иммунологической недостаточности [1-8], что и определяет в дальнейшем особенности течения и прогноза ХСН. Декомпенсация кровообращения при ХСН довольно часто приводит к развитию опасного осложнения – гипостатической пневмонии, которая не

имеет острого начала, а ее клинические проявления нивелируются выступающими на первый план сердечно-сосудистыми нарушениями [9-12].

Целью настоящей работы явилось изучение закономерностей сдвигов показателей клеточного и гуморального иммунитета после иммунокоррекции у больных с ХСН в стадии умеренных нарушений гемодинамики, возникшей на фоне ИБС и осложненной гипостатической пневмонией до и после общепринятой терапии.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 27 человек зрелого и пожилого возраста (35 - 65 лет). Из них 9 человек (группа А, контрольная) – больные ИБС,

III функциональный класс (ФК) (одышка, сердцебиение, ангинозные боли у больных этой группы возникали при обычной физической нагрузке), с наличием ХСН II Б стадии (застойные явления возникли на фоне глубоких нарушений гемодинамики), которым проводилась общепринятая терапия. 9 наблюдаемых (группа В) – больные негоспитальной гипостатической пневмонией, осложнившейся ИБС, III ФК, ХСН - II Б стадии, которым проводилась общепринятая терапия. 9 наблюдаемых (группа С) – больные негоспитальной гипостатической пневмонией, осложнившейся 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% раствора внутримышечно один раз в сутки в течение 7 дней. Длительность заболевания колебалась от 3-х месяцев до 5-ти лет. При определении ФК стенокардии напряжения пользовались критериями Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), диагноз устанавливался на основании жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного обследования, 6-минутного теста-ходьбы [13].

Исследование иммунного статуса проводили дважды: до начала лечения и через 10 дней после начала лечения. Забор крови из локтевой вены проводили в утренние часы натощак. Для получения чистой суспензии лимфоцитов венозную кровь больных (2-3 мл), смешанную с этилендиаминтетрацетатом натрия (10мм), разбавляли изотоническим раствором NaCl (1:1) и центрифугировали в градиенте плотности фиколл-верографин ($d=1,077$). Выделенные лимфоциты трижды промывали изотоническим раствором NaCl, ресуспендировали в 1 мл этого раствора, и подсчитывали количество клеток в камере Горяева [14]. Определение популяций и субпопуляций лимфоцитов (иммунофенотипирование клеток) проводили с использованием панели моноклональных антител к поверхностным антигенам лейкоцитов человека (CD-маркеры) («Клоноспектр», г. Москва) методом иммунофлуоресцентной микроскопии. Изучали относительное и абсолютное содержание следующих клеток: CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, а также определяли соотношение CD4+/CD8+ - иммунорегуляторный индекс (ИРИ). Учет результатов реакции производили непосредственно на предметных стеклах. Просмотр препаратов осуществляли на флуоресцентном микроскопе Jena Val производства Karl Zeiss (Германия). Результаты реакции учитывали через 24 часа после ее выполнения. Количество антигенположительных клеток определяли как % флуоресцирующих клеток при просмотривании 200 лимфоцитов за вычетом % флуоресцирующих клеток в препарате отрицательного контроля [16]. Уровень крупно- и низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли на спектрофотометре при длине волны 450 нм после преципитации 3,5% и 7% раствором полиэтиленгликоля 6000 (по методике Гриневича Ю.А.) [15]. Содержание сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG)

определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по G. Mancini с использованием наборов моноспецифических антисывороток к иммуноглобулинам разных классов, с помощью иммунодиффузионных планшетов производства «РЕАФАРМ», г. Москва [15]. Определение гемолитической активности комплемента производили по методике Л.С. Резникова [15]. Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) периферической крови определяли унифицированным методом В.В.Меньшикова [15] с использованием микробной тест-культуры (*Staphylococcus 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 [15]. Количественное определение цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , а также С-реактивного белка (СРБ) проводилось иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов фирмы «Протеиновый контур» (С.-Пб.).

Основная часть математических расчетов выполнена с помощью пакета STATISTICA v.6.0 (компания StatSoft, Inc ®) [17,18].

Результаты исследований и их обсуждение. Анализ результатов иммунологических исследований, характеризующих состояние неспецифической клеточной и гуморальной реактивности, у больных с ХСН средней степени тяжести, возникшей на фоне ИБС и осложненной негоспитальной гипостатической пневмонией (табл. 1), показал, что до начала терапии уровни комплемента в группах В и С были в 1,27 и 1,24 раза соответственно меньше контроля. Незначительно ниже контроля в группах В и С были показатели ФЧ через 30 минут инкубации - в 1,04 и 1,15 раза, КФЧ в группе С - в 1,03 раза, в то же время в группе В КФЧ соответствовал таковому в контроле. ИБН в группах В и С в 1,03 и 1,04 раза соответственно превышал контроль, что свидетельствует о снижении фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов и, вероятно, связано со снижением активности системы комплемента.

До начала лечения в группе В ФИ через 30 минут инкубации был несколько - в 1,04 раза - ниже контроля, в то время как в группе С - в 1,05 раза больше такового в группе В и в 1,02 раза - чем в контроле. Однако вышеприведенные изменения не носили достоверный характер.

После проведенного лечения ситуация несколько изменилась - активность полиморфноядерных лейкоцитов возросла. Так, ФЧ через 30 и 120 минут инкубации увеличилось в группе С в 1,45 и 1,11 раза по сравнению с исходным, в 1,13 и 1,11 раза соответственно - по сравнению с контролем и в 1,15 и 1,14 раза - с данными группы В. КФЧ незначительно - в 1,13 раза - был больше исходного, однако в 1,11 раза меньше контроля и в 1,17 раза меньше, чем в группе В. ФИ через 30 и 120 минут инкубации значительно возрос - в 1,18 раза ($p<0,05$) и в 1,22 раза ($p<0,01$) - относительно исходных данных, через 30 мин. инкубации несколько - в 1,05 раза - отно-

Показатели неспецифической иммунологической реактивности у больных с ХСН тяжелой степени, осложненной пневмонией, на фоне обычной терапии без и с иммунокоррекцией (M ± m, n = 9)

Показатель	Группа А до лечения	Группа В до лечения	Группа С до лечения	Значимость различия по U-критерию		Группа А после лечения	Группа В после лечения	Группа С после лечения	Значимость различия по U-критерию	
				А - В	В-С				А-В	В-С
Фагоцитарное число (30)	6,00 ± 0,82	5,78 ± 0,88	5,22 ± 0,88	-0,22	-0,56	6,67 ± 0,47	6,56 ± 0,34	7,56 ± 0,73	-0,11	1,00
Фагоцитарное число (120)	7,33 ± 0,73	7,22 ± 0,92	6,67 ± 0,75	-0,11	-0,55	6,78 ± 0,52	6,44 ± 0,41	7,33 ± 0,65**	-0,34	0,89
КФЧ	0,81 ± 0,06	0,81 ± 0,06	0,79 ± 0,08	0,00	-0,02	0,99 ± 0,05	1,05 ± 0,07*	0,89 ± 0,05	0,06	-0,16
Фагоцитарный индекс (30)	35,33 ± 2,09	34,00 ± 1,63	35,78 ± 2,21	-1,33	1,78	40,00 ± 1,52	41,33 ± 1,84**	42,11 ± 3,05*	1,33	0,78
Фагоцитарный индекс (120)	42,44 ± 2,04	40,33 ± 2,17	39,11 ± 2,08	-2,11	-1,22	47,56 ± 1,69	48,00 ± 1,69*	47,56 ± 3,05**	0,44	-0,44
ИБН	36,11 ± 2,66	37,11 ± 1,82	37,44 ± 3,23	1,00	0,33	41,11 ± 1,76	42,33 ± 2,18*	43,00 ± 3,11	1,22	0,67
Уровень комплемента, титр/мл	46,77 ± 2,25	36,67 ± 4,57	37,43 ± 3,72	-10,1	0,76	54,60 ± 2,25	51,44 ± 4,74	59,39 ± 1,18**	-3,16	7,95

Примечание: группа А – ХСН, тяжелая степень – обычная терапия, группа В – ХСН, тяжелая степень, осложненная пневмонией – обычная терапия, группа С – ХСН, тяжелая степень, осложненная пневмонией – иммунокоррекция на фоне обычной терапии.

*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$ - достоверность различий с контролем. В группе В и С после лечения – достоверность различий с данными этой же группы до лечения.

сительно контроля и через 120 минут инкубации достигал контроля. КФЧ в группе С было в 1,18 раза меньше такового в группе В. Также после проведенного лечения отмечалось увеличение ИБН - в 1,15 раза относительно исходного уровня, в 1,02 раза – такового в группе В и в 1,04 раза – по сравнению с контролем. Подобной динамике было подвержено и изменение уровня комплемента, который достоверно – в 1,59 раза ($p < 0,01$) - превышал исходное значение, в 1,15 раза – таковой в группе В и в 1,08 - контроль. Полученные данные показывают, что исходно тяжелое клиническое состояние больных исследуемой группы до лечения отрицательно влияет на количество и защитные функции полиморфноядерных лейкоцитов, и литическую активность комплемента, что свидетельствует об угнетении механизмов неспецифической иммунологической реактивности. Проведение иммунокорректирующей терапии в дополнение к общепринятой заметно увеличивает функциональную активность клеток и гуморальных факторов.

Таким образом, проведенные исследования показали, что изменения неспецифической иммунологической реактивности, вероятно, зависят: от тяжести заболевания, стартового состояния иммунной системы до начала лечения и от проводимой иммуномодулирующей терапии.

Следующим этапом наших исследований было изучение показателей клеточной специфической иммунологической реактивности (табл. 2).

Так, общее количество лейкоцитов до начала лечения в группе С было в 1,14 раза меньше контроля и в 1,38 такового в группе В, в то время как после лечения отмечалось достоверное увеличение количества лейко-

цитов - в 1,42 раза ($p < 0,05$) по отношению к исходным данным (с $6,22 \pm 0,47 \times 10^9/\text{л}$ до $8,83 \pm 0,72 \times 10^9/\text{л}$), в 1,38 раза - к данным в группе В и в 1,22 раза - по отношению к контролю. Абсолютное количество лимфоцитов до лечения в группе С было в 1,22 раза меньше значений контроля ($1,56 \pm 0,22 \times 10^9/\text{л}$ и $1,91 \pm 0,39 \times 10^9/\text{л}$ соответственно) и в 1,5 раза меньше значений в группе В, в то время как после лечения отмечалось существенное увеличение абсолютного количества лимфоцитов - в 1,54 раза ($p < 0,01$) - относительно исходных данных (с $1,56 \pm 0,22 \times 10^9/\text{л}$ до $2,40 \pm 0,36 \times 10^9/\text{л}$), достоверно - в 1,61 раза ($p < 0,05$) - относительно данных группы В и в 1,51 раза ($p < 0,05$) - относительно контроля ($1,58 \pm 0,23 \times 10^9/\text{л}$ и $2,40 \pm 0,61 \times 10^9/\text{л}$ соответственно). После лечения также возрастало содержание CD3+, CD4+, CD8+ - клеток - в 1,55 ($p < 0,01$), 1,64 ($p < 0,01$), 2,29 ($p < 0,05$) раза соответственно - относительно исходного уровня, в 1,77 ($p < 0,01$), 1,84 ($p < 0,01$) и 2,44 раза ($p < 0,05$) - относительно данных группы В и в 1,57 ($p < 0,05$), 1,7 ($p < 0,01$) и 2,43 раза ($p < 0,01$) - относительно контроля. По-видимому, в исследуемой группе положительная динамика показателей клеточной специфической иммунологической реактивности была усилена применением иммуномодулятора в дополнение к обычной терапии. Количество естественных киллеров (CD16+) также увеличилось после лечения - в 1,45 раза относительно исходного уровня, в 1,6 раза ($p < 0,05$) относительно данных группы В и в 1,23 раза - относительно контроля. ИРИ в группе С после лечения был в 1,09 раза ниже исходного уровня, в 1,06 раза меньше данных группы В и в 1,12 раза – контроля. Очевидно, что изменения показателей специфического клеточного иммунитета тесно связаны

Показатели клеточной специфической иммунологической реактивности у больных с ХСН тяжелой степени, осложненной пневмонией, на фоне обычной терапии без и с иммунокоррекцией (M ± m, n = 9)

Показатель	Группа А до лечения	Группа В до лечения	Группа С до лечения	Значимость различия по U-критерию		Группа А после лечения	Группа В после лечения	Группа С после лечения	Значимость различия по U-критерию	
				А-В	В-С				А-В	В-С
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,08 ± 0,61	8,88 ± 0,92	6,22 ± 0,47	1,8	-2,66*	7,21 ± 0,80	6,42 ± 0,64**	8,83 ± 0,72*	-0,79	2,41
Абсолютное кол-во лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	1,91 ± 0,39	2,48 ± 0,34	1,56 ± 0,22	0,57	-0,92*	1,58 ± 0,23	1,49 ± 0,24*	2,40 ± 0,61**	-0,09	0,91*
Нейтрофилы с/я, %	62,00 ± 3,75	60,56 ± 2,83	65,00 ± 2,15	-1,44	4,44	65,56 ± 3,28	67,56 ± 2,50	56,78 ± 3,35*	2,00	-10,78*
Моноциты, %	4,67 ± 0,50	4,67 ± 0,53	5,33 ± 0,60	0,00	0,66	5,11 ± 0,68	3,89 ± 0,93	4,67 ± 0,60	-1,22	0,78
Лимфоциты, %	26,78 ± 3,90	27,67 ± 2,83	24,11 ± 2,61	0,89	-3,56	20,11 ± 3,01	22,89 ± 2,39	30,89 ± 3,31*	-2,78	8,00*
Т-л (CD3), $\times 10^9/\text{л}$	0,78 ± 0,13	1,14 ± 0,18	0,74 ± 0,12	0,36	-0,4	0,73 ± 0,13	0,65 ± 0,09*	1,15 ± 0,16**	-0,08	0,50*
Т-х (CD4), $\times 10^9/\text{л}$	0,30 ± 0,07	0,44 ± 0,08	0,28 ± 0,05	0,14	-0,16	0,27 ± 0,05	0,25 ± 0,04*	0,46 ± 0,08**	-0,02	0,21**
Т-с (CD8), $\times 10^9/\text{л}$	0,18 ± 0,03	0,26 ± 0,05	0,17 ± 0,03	0,08	-0,09	0,16 ± 0,03	0,16 ± 0,02*	0,39 ± 0,13*	0,00	0,23**
НК-кл (CD16), $\times 10^9/\text{л}$	0,15 ± 0,02	0,20 ± 0,04	0,11 ± 0,02	0,05	-0,09	0,13 ± 0,03	0,10 ± 0,01*	0,16 ± 0,04	-0,03	0,06
ИРИ (CD4/CD8)	1,51 ± 0,14	1,74 ± 0,10	1,72 ± 0,13	0,23	-0,02	1,77 ± 0,07	1,67 ± 0,10	1,58 ± 0,11	-0,1	-0,09
Лейко-Т-клеточный индекс	10,16 ± 1,09	8,65 ± 0,82	9,70 ± 1,32	-1,51	1,05	11,94 ± 2,37	10,49 ± 0,81	9,18 ± 1,96	-1,45	-1,31*

Примечание: группа А - ХСН тяжелой степени - обычная терапия, группа В - ХСН, тяжелая степень, осложненная пневмонией - обычная терапия, группа С - ХСН, тяжелая степень, осложненная пневмонией - иммунокоррекция на фоне обычной терапии.

*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$ - достоверность различий с контролем. Звездочки в группе В и С после лечения - достоверность различий с данными этой же группы до лечения.

с функциональной перестройкой Т-клеточного звена иммунитета на фоне проводимой терапии.

Анализ гуморального специфического звена иммунитета у больных с ХСН тяжелой степени, возникшей на фоне ИБС и осложненной пневмонией показал (табл. 3), что количество CD19+ - лимфоцитов до начала лечения было в 1,1 раза ниже контроля. После проведенного лечения не наблюдалось его существенного изменения относительно контроля, однако было в 1,06 раза выше, чем в группе В.

Лейко-В-клеточный индекс при первичном обследовании был в группах В и С меньше контроля. После лечения в группе С отмечалось его увеличение - в 1,36 раза относительно исходного уровня, в 1,26 раза - данными группы В, и в 1,17 раза по сравнению с контролем, что свидетельствует о позитивном влиянии иммунокоррекции на тяжесть течения и развитие возможных осложнений при данной патологии.

Содержание IgA в группе С до лечения было в 1,37 раза меньше такового в группе В и в 1,35 раза - чем в контроле, в то время как после лечения наблюдалось

достоверное его увеличение - в 1,43 раза ($p < 0,01$) по отношению к исходным данным, в 1,03 раза относительно данных группы В и в 1,14 раза - по сравнению с контролем. Изменениям был подвержен и уровень IgM. До лечения этот показатель в группе С был в 1,32 раза выше контроля. После проведенного лечения, он достоверно снижился - в 1,82 раза - по отношению к исходным данным, мало отличался от показателя в группе В и в 1,28 раза был меньше контроля, что свидетельствует об уменьшении остроты воспалительного процесса. Синтез малоспецифичных IgM регулируется в норме только уровнем соответствующих по специфичности IgG по типу обратной связи.

Уровень IgG до лечения был в 1,32 раза меньше такового в группе В и в 1,36 раза - по сравнению с контролем, в то время как после лечения с применением иммуномодулятора отмечалось его достоверное увеличение - в 1,43 раза ($p < 0,01$) - по сравнению с исходными данными, в 1,08 раза - с данными группы В, но он оставался в 1,06 раза меньше контроля. Вышеприведенные данные могут свидетельствовать об активном вступлении IgG

Таблица 3

Показатели гуморальной специфической иммунологической реактивности у больных ХСН тяжелой степени, осложненной пневмонией, на фоне обычной терапии без и с иммунокоррекцией (M ± m, n = 9)

Показатель	Группа А до лечения	Группа В до лечения	Группа С до лечения	Значимость различия по U-критерию		Группа А после лечения	Группа В после лечения	Группа С после лечения	Значимость различия по U-критерию	
				А-В	В-С				А-В	В-С
В-л (CD19), x 10 ⁹ /л	0,42 ± 0,07	0,51 ± 0,07	0,38 ± 0,07	0,09	-0,13	0,38 ± 0,07	0,34 ± 0,06	0,36 ± 0,04	-0,04	0,02
Лейко-В клет. индекс	19,89 ± 2,74	19,09 ± 2,04	19,44 ± 2,84	-0,8	0,35	22,60 ± 4,06	21,07 ± 2,23	26,46 ± 3,40	-1,53	5,39
Ig A, г/л	2,72 ± 0,30	2,76 ± 0,25	2,01 ± 0,19	0,04	-0,75*	2,52 ± 0,37	2,79 ± 0,27	2,88 ± 0,20**	0,27	0,09
Ig G, г/л	15,11 ± 0,77	14,67 ± 2,09	11,10 ± 1,57	-0,44	-3,57	16,89 ± 1,09	14,67 ± 0,91	15,87 ± 0,62**	-2,22	1,20
Ig M, г/л	2,26 ± 0,26	3,02 ± 0,72	2,99 ± 0,97	0,76	-0,03	2,10 ± 0,23	1,80 ± 0,16*	1,64 ± 0,13*	-0,3	-0,16
ЦИК с 3,5% ПЭГ	0,06 ± 0,01	0,05 ± 0,00	0,05 ± 0,00	-0,01	0,00	0,07 ± 0,00	0,06 ± 0,01*	0,06 ± 0,00*	-0,01	0,00
ЦИК с 7% ПЭГ	0,08 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,07 ± 0,01	-0,01	0,00	0,09 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,07	-0,08

Примечание: группа А - ХСН, тяжелая степень - обычная терапия, группа В - ХСН, тяжелая степень, осложненная пневмонией - обычная терапия, группа С - ХСН, тяжелая степень, осложненная пневмонией - иммунокоррекция на фоне обычной терапии.

*- p<0,05; **- p<0,01- достоверность различий с контролем. В группе В и С после лечения - достоверность различий с данными этой же группы до лечения.

в иммунные реакции (регуляция клеточных и гуморальных механизмов иммунного ответа) и образовании высокомолекулярных (с ограниченной патогенностью) и низкомолекулярных ЦИК, концентрация которых в крови больных после проведенной терапии была ниже - в 2 раза - показателей группы В и в - 1,12 раза - по сравнению с контролем, что свидетельствует об уменьшении стимуляции гуморального и клеточного (CD4+- клеток) звена иммунитета после применения иммунокорректирующей терапии.

При исследовании концентрации цитокинов и СРБ установлено, что до лечения у больных групп В и С отмечается повышенная спонтанная продукция мононуклеарами ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α (p<0,01) и содержание СРБ в крови против данных контроля (табл.4), что свидетельствует об увеличении функциональной активности клеток мононуклеарно-фагоцитарной системы - циркулирующих моноцитов и тканевых макрофагов - как основных продуцентов цитокинов и СРБ.

После проведенного лечения были выявлены следующие изменения цитокинового профиля. Концентрация ФНО-α в группе С была существенно - в 1,29 раза - ниже исходных значений, в 1,62 раза - значений группы В, однако в 1,32 раза превышала контроль. Содержание ИЛ-1β в группе С несколько уменьшилось - в 1,04 раза по отношению к исходным данным, было в 1,11 раза меньше такового в группе В, но оставалось в 1,3 раза выше контроля.

Содержание ИЛ-6 в группе С снизилось в 1,05 раза относительно исходного уровня и было в 1,09 раза меньше контроля. Уровень ИЛ-4 увеличился в 1,08 раза относительно исходного, и в 1,42 раза - по сравнению

с контролем.

Уровень СРБ в группе С после лечения снизился в 1,33 раза по сравнению с исходным уровнем, в 1,14 раза - с данными группы В и в 1,12 раза - с контролем.

Сопоставление изменений уровня цитокинов и СРБ со степенью клинико-гемодинамических проявлений ХСН и гипостатической пневмонии, возникшей на фоне ИБС с ХСН, обнаруживает закономерное увеличение содержания в крови ИЛ-1, ФНО-α и СРБ по мере нарастания тяжести клинических проявлений, что свидетельствует о вовлечении в патогенез воспалительного ответа при гипостатической пневмонии иммунной системы, а повышенный уровень ФНО-α, видимо, является независимым предиктором неблагоприятного прогноза течения болезни.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении возможны, в частности, в виде изучения показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных с ХСН тяжелой степени, возникшей на фоне ИБС, до и после проведения профилактической иммунокоррекции в сочетании с традиционной терапией.

Выводы

Применение иммунокоррекции в комплексе с общепринятой терапией для лечения ХСН тяжелой степени, возникшей на фоне ИБС и осложненной пневмонией, приводит к усилению функциональной активности полиморфноядерных лейкоцитов, активности системы комплемента, снижению уровней ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и увеличению содержания ИЛ-4 в крови, что свидетельствует о восстановлении неспецифической иммунологической реактивности, уменьшении активности процесса,

Содержание цитокинов и СРБ в сыворотке крови у больных с ХСН тяжелой степени, осложненной пневмонией, на фоне обычной терапии без и с иммунокоррекцией (M ± m, n = 9)

Показатель	Группа А до лечения	Группа В до лечения	Группа С до лечения	Значимость различия по U-критерию		Группа А после лечения	Группа В после лечения	Группа С после лечения	Значимость различия по U-критерию	
				А-В	В-С				А-В	В-С
ФНО- α , пкг/мл	117,62 ± 8,42	166,58 ± 7,82	120,42 ± 24,23	48,96	-46,16	69,94 ± 6,45	151,10 ± 34,85	93,28 ± 39,02	81,16	-57,82
ИЛ-1 β , пкг/мл	63,90 ± 3,61	95,64 ± 27,60	84,78 ± 17,68	31,74*	-10,86	62,38 ± 12,72	90,22 ± 20,24	81,16 ± 19,49	27,84	-9,06
ИЛ-6, пкг/мл	74,36 ± 2,13	73,94 ± 19,56	68,52 ± 6,80	-0,42	-5,42	71,06 ± 5,85	64,90 ± 8,89	65,52 ± 8,40	-6,16	0,62
ИЛ-4, пкг/мл	44,48 ± 7,89	78,24 ± 4,34	65,34 ± 9,23	33,76	-12,9	49,58 ± 10,51	75,88 ± 4,40	70,56 ± 10,80	26,3*	-5,32
СРБ, мг/л	7,93 ± 0,43	9,15 ± 0,50	10,04 ± 0,57	1,22	0,89	8,35 ± 0,59	8,61 ± 0,51	7,54 ± 0,40	0,26	-1,07

Примечание: группа А – ХСН, тяжелая степень - обычная терапия, группа В – ХСН, тяжелая степень, осложненная пневмонией - обычная терапия, группа В – ХСН, тяжелая степень, осложненная пневмонией - иммунокоррекция на фоне обычной терапии.

*- $p < 0,05$ - достоверность различий с контролем.

снижении риска развития возможных осложнений.

В специфическом клеточном звене иммунитета наблюдается увеличение интегрального CD3+ и CD4+ Т-клеточного пула, абсолютного числа лимфоцитов по сравнению с контролем, что, видимо, связано с функциональной перестройкой Т-клеточного звена иммунитета под влиянием иммуномодулирующей терапии и является показателем положительной динамики в течении болезни.

Гуморальное специфическое звено иммунитета после проведенной иммунокоррекции характеризовалось увеличением продукции IgA и IgG, снижением образования IgM и низкомолекулярных ЦИК, коррелирующими с тяжестью заболевания.

Вторичная недостаточность клеточного и гуморального иммунитета при ХСН средней степени тяжести, возникшей на фоне ИБС и осложненной негоспитальной гипостатической пневмонией, требует восстановления измененных иммунных показателей с помощью включения в схему проводимой терапии иммуномодуляторов.

Литература

1. Амосова Е.Н. Современный взгляд на лечение хронической сердечной недостаточности / Е. Н. Амосова, Л. Г. Воронков // Здоровья України XXI сторіччя. — 2007. — № 5. — С. 11-12.
2. Волков В.И. Хроническая сердечная недостаточность, обусловленная ишемической болезнью сердца / В. И. Волков, О. Е. Запровальная // Український терапевтичний журнал. — 2001. — № 1. — С. 21-27
3. Рачинский И.Д. Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца в возрастном аспекте // Кровообіг та гемостаз. — 2005. — N3/4. — С. 23-29.
4. Чеботарев Д.Ф., Коркушко О.В. Хроническая сердечная недостаточность в гериатрической практике // Український кардіологічний журнал. — 2007. — N5. — С. 150-151.
5. Тодоріко Л.Д., Рихлецька К.В. Цитокіни - нова система регуляції захисних реакцій організму, їх роль у формуванні запалення // Клінічна та експериментальна патологія. - 2004. - Т.3, № 1. - С. 91-96.

6. Zourdidaks E., Avanzas P. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris // Circulation. - 2004.-V. 110.- P. 1747-1753.

7. Risk factor analysis of plasma cytokines in patient with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay / Martins T.B., Anderson J.L., Muhlestein J.B. et al. - Am. J. Clin. Pathol. - 2006. - V. 125. - P.906-913.

8. Memon L., Spasojevic - Kalimanovska V. Association of C-reactive protein with the presence and extent of angiographically verified coronary artery disease // Tohoku J. Exp. Med.- 2006.- V. 209.- P. 197-206.

9. Внебольничные пневмонии тяжелого течения: особенности терапии / В. Е. Ноников, В. П. Фоминых, О. Е. Латков, О. В. Колерова // Русский медицинский журнал. - 2005. - Т. 13, № 5. - С. 256-262.

10. Иммунологические аспекты внегоспитальной пневмонии / О. В. Назар, И. В. Андрианова, А. И. Тутомир // Семейная медицина. - 2005. - № 3. - С. 86-87.

11. Особенности синдрома воспалительной интоксикации у больных внебольничной пневмонией пожилого возраста / А.Ф. Шепеленко, Ю.К. Дмитриев, М.А. Долмашкіна [и др.] // Клиническая медицина. - 2006. - № 10. - С. 40-44.

12. Внебольничная пневмония у пожилых: особенности клиники, диагностики и лечения / А. Ф. Шепеленко, Ю. К. Дмитриев, В. А. Иващенко и др. - Военно-медицинский журнал. - 2006. - № 6. - С. 17-24.

13. Перечен Н.Б., Кутузова А.Э., Недошивин А.О. Применение пробы с 6-минутной ходьбой для оценки состояния больных с хронической сердечной недостаточностью // Клиническая медицина. — 2000. — N 12. — С. 31-33.

14. Прилуцкий А.С. Иммунодефицитные состояния в клинической практике. Варианты, клинико-лабораторные признаки, методы оценки // Лікування та діагностика. - 2004.-№ 2. - С. 25-32.

15. Медицинские лабораторные технологии / Под ред. А.И.Карпищенко.- С-Пб.: Интермедика, 1999.- Т.2.- 656 с.

16. Тополян А.А., Балдуева И.А. и др. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека // Клини. лаб. диагностика. - 2001.-№8.- С.38-45.

17. Гмурман В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика.- М.: Высшая школа, 2001. — 479 с.

18. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. - М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. — 512 с.

Сведения об авторах: Клименко Николай Алексеевич, д. мед. наук, доцент, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии Харьковского национального медицинского университета.

Павлова Елена Алексеевна, канд. мед. наук, доцент, кафедрой патологической физиологии Харьковского национального медицинского университета.

Адрес для переписки: тел.: (057) 707-73-40, моб.: 0677992884 pathophys@knmu.kharkov.ua