

Особливості імунної реактивності у хворих із синдромом хронічної серцевої недостатності

С.В. Федоров, Л.В. Глушко

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Показники імунної реактивності були вивчені у 389 хворих (300 чоловіків та 89 жінок віком $69,04 \pm 10,99$ року із синдромом серцевої недостатності (СН) ішемічного генезу та в 30 практично здорових осіб. Вивчали функціональну активність лімфоцитів та нейтрофільних гранулоцитів за тестами бластної трансформації та фагоцитарної активності відповідно. Досліджували вміст у сироватці крові циркулюючих імунних комплексів методом преципітації. СН характеризувалася зниженням фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів, збільшенням рівня в сироватці крові патологічних дрібно- та середньомолекулярних циркулюючих імунних комплексів на тлі зменшення рівнів фізіологічних великомолекулярних. Зазначені зміни імунної реактивності характерні для хронічного запалення.

Ключові слова: *серцева недостатність, імунна реактивність.*

Відомо, що понад 18 млн смертельних випадків щорічно в світі пов'язані з серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) [1]. Відповідно до результатів Prospective Urban Rural Epidemiologic cohort study (PURE), до якого були залучені понад 150 000 дорослих осіб із країн різного ступеня економічного розвитку, частота головних кардіоваскулярних подій (смерть унаслідок ССЗ, інфаркт міокарда, інсульт чи хронічна серцева недостатність – СН) була нижчою в країнах з розвинутою економікою порівняно з країнами середнього чи низького економічного розвитку (3,99 події на 1000 осіб у рік проти 5,38 та 6,43 подій на 1000 осіб у рік відповідно; $p < 0,001$) [2].

СН – кінцева стадія більшості хвороб серцево-судинної системи і головна причина захворюваності та смертності. Понад 26 млн дорослого населення планети мають СН, що зумовлює розгляд її як глобальної пандемії [3].

Упродовж останніх десятиріч розглядається роль запальної активації при СН. Установлено, що імунні механізми модулюють інтерстиціальний фіброз, апоптоз кардіоміоцитів, їхню гіпертрофію, які є ключовими чинниками порушеного ремоделювання у відповідь на численні стимули (ішемія, порушення толерантності до глюкози, ожиріння, перевантаження тиском тощо) [4]. Відомо, що імунна система людей складається з двох компонентів: вродженого та набутого імунітету. Численні чинники вродженого імунітету активуються при ССЗ без безпосередньої участі патогену. Наприклад, низка прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлин, інтерлейкін- 1β , -6 та -8) посилено експресуються після ушкодження міокарда. Більше того, всі вони задіяні в ішемічному/реперфузійному ушкодженні та в процесах порушеного ремоделювання серцевого м'язу при СН [5].

Дані клінічних та експериментальних досліджень стосовно змін окремих показників вродженого імунітету мають суперечливий характер.

Мета дослідження визначення особливостей імунної реактивності у хворих із синдромом хронічної СН на тлі ішемічної хвороби серця.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 389 хворих із синдромом СН II–IV ФК (NYHA) ішемічного генезу. Діагноз верифікували з використанням лабораторно-інструментальних методів відповідно до рекомендацій Європейського кардіологічного товариства (ESC, 2012, 2013). Проведення дослідження ґрунтувалось на засадах етичних принципів щодо наукових досліджень із включенням людей (Хельсинська декларація) та положень рекомендацій належної клінічної практики. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю.

Функціональну активність Т-лімфоцитів вивчали за морфологічним методом шляхом визначення проліферативної активності лімфоцитів у реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) з мітогеном фітогемаглотиніном (ФГА) фірми «Welcome Burroughs», США [6]. Фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів оцінювали за ступенем поглинання часток латексу із обчисленням фагоцитарного індексу Гамбурга та фагоцитарного числа Райта [6]. Концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові визначали методом преципітації у розчині поліетиленгліколю (ПЕГ-6000) на мікроспектрофотометрі «Specol-21» (Німеччина) при довжині хвилі 450 нм [7]. При цьому на основі диференційованої преципітації в 2,5%, 3,5% та 7% розчині ПЕГ-6000 виділяли фракції ЦІК з різною молекулярною масою – великомолекулярні (>19S), середньомолекулярні (11–19S) та дрібномолекулярні (<11S) ЦІК.

Статистичний аналіз проводили з використанням стандартного пакету програм «Statistica for Windows 12.0» (StatSoft, Tulsa, OK, USA). З метою перевірки нормальності розподілу використовували тест Шапіро–Уїлка. У випадку нормального розподілу визначали середнє арифметичне (M) та похибку середнього (m); при розподілі, відмінному від нормального, визначали медіану та 25–75 інтерквартильний розмах (Me [LQ; UQ]). Для порівняння параметричних даних застосовували метод t-критерію Стьюдента для залежних чи незалежних величин. При порівнянні непараметричних даних застосовували U-критерій Манна–Уїтні (незалежні величини); при аналізі залежних величин – T-критерій Вілкоксона. Відмінність вважали вірогідною при рівні значущості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік ($M \pm \sigma$) обстежених пацієнтів склав $68,2 \pm 11,9$ року. Серед когорти хворих переважали особи чоловічої статі – 300 (77,1%) обстежених. Відповідно до критеріїв New-York Heart Association (NYHA) II функціональний клас (ФК) СН був верифікований у 64 (16,5%) хворих, ФК III – у 258 (66,3%) хворих, ФК IV – у 67 хворих (17,2%). Середня тривалість синдрому СН в обстежених осіб складала 10,0 (5–15) років.

Мала місце зміна функціональної активності імунокомпетентних клітин у крові хворих із СН (табл. 1). Так, показник стимульованої функціональної активності лімфоцитів

Функціональна активність лімфоцитів та фагоцитарна активність нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові у хворих із синдромом СН, M±m

Показник	Хворі зі СН, n=389	Контрольна група, n=30
РБТЛ з ФГА, %	71,21±2,31	75,21±1,40
Спонтанна РБТЛ, %	3,48±0,12*	2,83±0,12
Фагоцитарний індекс, %	54,75±1,21*	62,60±1,70
Фагоцитарне число	4,35±0,09*	6,31±0,22

Примітка: вірогідність різниці між показниками: * – p<0,05.

Вміст ЦІК у крові хворих із синдромом СН, M±m

Показник	Хворі зі СН, n=389	Контрольна група, n=30
ЦІК великомолекулярні, ум. од.	29,65±0,51**	51,70±3,12
ЦІК середньомолекулярні, ум. од.	52,97±1,81**	34,54±2,02
ЦІК дрібномолекулярні, ум. од.	39,21±1,13**	10,94±1,13

Примітка: вірогідність різниці між показниками: ** – p<0,01.

(РБТЛ з ФГА) у хворих із СН не відрізнявся від подібного у групі практично здорових осіб (p>0,05). Водночас спонтанна проліферативна активність цих клітин за умови наявності даного синдрому була на 18,7% вищою за контрольні значення (p<0,05).

Синдром СН призводив до зменшення фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів, про що свідчить зменшення на 11,9% фагоцитарного індексу (p<0,05) та фагоцитарного числа – на 68,9% (p<0,05).

При дослідженні гуморальної ланки імунної системи хворих із синдромом СН виявлена наявність дисбалансу ЦІК за молекулярною масою, коли в периферійній крові хворих спостерігалось підвищення вмісту патогенних середньо- та дрібномолекулярних ЦІК при зменшенні концентрації фізіологічних великомолекулярних (табл. 2). Так, рівень великомолекулярних ЦІК у крові обстежених хворих був в 1,74 разу менший від подібного показника в групі практично здорових осіб (p<0,01). Водночас число середньомолекулярних ЦІК в 1,53 разу перевищувало контрольні значення (p<0,01). Подібно зростала кількість у крові хворих із СН дрібномолекулярних ЦІК – у 3,58 разу (p<0,01).

Підвищення рівня високопатогенних ЦІК середнього розміру з константою седиментації 11–19 S та малого

розміру з константою седиментації <11 S при дефіциті великомолекулярних (>19 S) супроводжувалося зниженням метаболічної (поглинальної та переварювальної) функції нейтрофільних гранулоцитів, що зумовлювало порушення елімінації ЦІК з організму. Наявність в крові неелімінованих патогенних ЦІК призводить до блокування CD2- та CD3-рецепторів на Т-лімфоцитах, а при зниженні функції фагоцитарної системи виступають як патогенний чинник, оскільки мають здатність активувати систему комплемента за альтернативним шляхом і, таким чином, підтримувати запальний процес в організмі.

ВИСНОВКИ

Таким чином, синдром серцевої недостатності характеризується підвищенням спонтанної проліферативної здатності лімфоцитів, збільшенням вмісту патологічних циркулюючих імунних комплексів низької та середньої молекулярної маси на тлі зниження функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів та вмісту фізіологічних великомолекулярних циркулюючих імунних комплексів.

Перспективи подальших досліджень: вивчення змін показників вродженого імунітету залежно від функціонального класу синдрому серцевої недостатності.

Особенности иммунной реактивности у больных с синдромом хронической сердечной недостаточности С.В. Федоров, Л.В. Глушко

Показатели иммунной реактивности изучены у 389 (300 мужчин и 89 женщин в возрасте 69,04±10,99 года) больных с сердечной недостаточностью (СН) ишемического генеза и у 30 практически здоровых лиц (20 мужчин и 10 женщин в возрасте 66,14±12,31 года). Исследовали функциональную активность лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов по тесту бластной трансформации и показателям фагоцитоза соответственно. Определяли уровни циркулирующих иммунных комплексов методом преципитации. СН характеризуется снижением фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов, увеличением уровня в сыворотке крови патологических мелко- и средномолекулярных циркулирующих иммунных комплексов на фоне снижения физиологических крупномолекулярных циркулирующих иммунных комплексов. Таким образом, у пациентов с ишемической СН присутствуют нарушения врожденного иммунитета, характерные для хронического воспаления.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, иммунная реактивность.

The features of immune reactivity in patients with chronic heart failure S.V. Fedorov, L.V. Glushko

The immune reactivity in 389 patients (300 males and 89 females with average age (69.04±10.99) years) with ischemic heart failure (HF) and in 30 apparently healthy persons (20 males and 10 females with average age (66.14±12.31) years) was examined. The activity of lymphocytes and neutrophils was studied by using of blast transformation reaction test and phagocytic activity tests, respectively. The levels of circulating immune complexes were detected by precipitation method. HF is characterized of decrease of phagocytic activity of neutrophils, increase of serum levels of pathologic low- and middle-molecular mass circulating immune complexes and decline of high-molecular circulating immune complexes. Thus, in patients with ischemic heart failure the immune reactivity disturbances are present which are typical for chronic inflammation.

Key words: heart failure, immune reactivity.

Сведения об авторах

Федоров Сергей Валериевич – кафедра терапии и семейной медицины последипломного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (066) 801-95-04. E-mail: serfed@i.ua

Глушко Любомир Владимирович – кафедра терапии и семейной медицины последипломного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Murray C.J.L. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. / C.J.L. Murray, T. Vos, R. Lozano [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380. – P. 2197–2223.
2. Yusuf S. Cardiovascular Risk and Events in 17 Low-, Middle-, and High-Income Countries. / S. Yusuf, S. Rangarajan, K. Teo [et al.] // *NEJM*. – 2014. – Vol. 371. – P. 818–827.
3. Ambrosy A.P. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from HNF registres. / A.P. Ambrosy, G.C. Fonarov, J. Butler [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 1123–1133.
4. Hofmann U. How we can cure a heart «in flame»? A translation view on inflammation in heart failure / U. Hofmann, S. Frantz // *Basic. Res. Cardiol.* – 2013. – Vol. 108. – P. 2–19.
5. Frantz S. Innate immunity in heart failure. / S. Frantz, G. Ertel, J. Bauersachs // *Nova Acta Leopoldina*. – 2008. – Vol. 351. – P. 17–20.
6. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений / [В.Г. Передерий, А.М. Земсков, Н.Г. Бычкова, В.М. Земсков]. – К.: Здоров'я, 1995. – 210 с.
7. Haskova V. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylenglycol precipitation / Haskova V., Kastik J., Riha L. [et al.] // *Immunol. Forsch.* – 1977. – Bd. 154, № 4. – P. 399–486.

Статья поступила в редакцию 26.01.2015

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

У АСТМАТИКОВ ЧАЩЕ РАЗВИВАЕТСЯ ХРОНИЧЕСКАЯ МИГРЕНЬ

Исследовательская группа из Центра изучения головной боли при Медицинском центре Монтефиоре и Университета Цинцинати выяснили, что у людей, страдающих астмой, чаще развивается хроническая мигрень.

Винсент Мартин (Vincent Martin) и его коллеги выяснили, что у астматиков эпизодическая мигрень может приобрести характер хронической. Авторы объясняют, что прогрессии заболевания способствует воспаление, развивающееся при астме.

Ученые обследовали около 4500 человек, страдавших эпизодической мигренью, при которой приступы головной боли случались не более 15 раз в месяц. Исследователи опросили участников эксперимента и выяснили, кто из них страдает астмой. Все пациенты также предоставили данные о принимаемых ими препаратах, курении, депрессии и других факторах, связанных со здоровьем и образом жизни.

Спустя год авторы обнаружили, что у 5,4% астматиков развилась хроническая мигрень. Это же заболевание было диагностировано лишь у 2,5% людей, не страдающих астмой.

Ученые объясняют, что полученные ими результаты указывают на то, что астма важнейшим фактором риска хронической мигрени. Ранее таким фактором считалась депрессия.

Источник: <http://medportal.ru>