

ПРОЯВИ АУТОІМУНІЗАЦІЇ У ХВОРИХ З КАРДІОМЕГАЛІЄЮ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

Гавриленко Т.І., Якушко Л.В., Рябенко Д.В.

ННЦ “Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска” АМН України, Київ

Проведено обстеження 80 хворих з кардіомегалією різного генезу та симптомами хронічної серцевої недостатності (ХСН) ІА-ІІБ стадій, ІІ-ІІІ функціонального класу згідно NYHA. У 22 хворих кардіомегалія та ХСН були обумовлені дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП), у 40 – хронічним міокардитом (ХМ), у 18 – ішемічною хворобою серця (ІХС). Визначали вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), аутоантитіл до тканин міокарда, ступінь сенсibiliзації лімфоцитів на міокардіальні антигени (міокард, міозин). Тип аутоімунної реакції у обстежених визначався залежно від стадії ХСН. У хворих ІХС з ХСН ІА ст. аутоімунна реакція здійснювалась по клітинному типу (високий відсоток аутосенсibiliзації лімфоцитів до міокардіальних антигенів); у пацієнтів ІХС з ХСН ІІБ ст., а також ДКМП з ХСН ІА ст. – по гуморальному типу (високі рівні ЦІК та аутоантитіл до тканин міокарду); в групі з ДКМП та ХСН ІІБ ст. – як по клітинному, так і по гуморальному типу. У хворих ХМ з ХСН ІА ст. та з ХСН ІІБ ст. суттєвої різниці між імунологічними показниками в цих 2-х групах не виявлено. Встановлені кореляційні зв'язки між аутоімунною реакцією гуморального типу та ступенем аутосенсibiliзації лімфоцитів.

Ключові слова: кардіомегалія, хронічна серцева недостатність, аутоімунізація, клітинна аутосенсibiliзація.

В останні роки спостерігається зростання розповсюдженості некоронарогенних – дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП), хронічний дифузний міокардит (ХМ) [1, 2], а також коронарогенних – ішемічна хвороба серця (ІХС) [3] захворювань, які можуть

бути ускладнені розвитком хронічної серцевої недостатності (ХСН). В останні роки ХСН розглядається не тільки як синдром з визначеними дисциркуляторними та нейрогуморальними порушеннями, але й як імунopatологічний процес [4, 5, 6]. Прогресуюче ремоделювання серця, порушення гемоциркуляції та, як наслідок, вихід широкого спектру антигенів в циркуляцію є важливим фактором, який сприяє розвитку та персистуванню аутоімунних реакцій.

Аутоімунна реакція, обумовлена антигенами власних тканин, супроводжується появою сенсibiliзованих лімфоцитів, які відповідають при контакті з антигеном за різними клітинними реакції – бластоутворенням, цитолітичним ефектом та ін. [7]. Мішенню впливу сенсibiliзованих лімфоцитів можуть бути клітини різних органів, зокрема серця і судин. В експериментальних дослідженнях підтверджена можливість переносу аутоімунізації сенсibiliзованими клітинами, а не сироваткою крові [8, 9]. Це свідчить про провідну роль клітинних механізмів у формуванні аутоімунізації.

На сьогодні роль імунopatологічних реакцій в патогенезі розвитку та прогресуванні кардіомегалії все ще залишається недостатньо вивченою. Дедалі більше розглядаються питання стосовно значення та розвитку імунозапальної реакції, секреції та експресії прозапальних медіаторів у хворих ІХС, ДКМП та ХМ. Але ми не зустрічали робіт, в яких представлені данні про роль імунopatологічних реакцій, а саме аутоімунних, які відбуваються за клітинним чи гуморальним типом при кардіомегалії різного генезу.

Метою роботи було дослідження особливостей прояву аутоімунної реакції у хворих з кардіомегалією та симптомами ХСН коронарогенного та некоронарогенного генезу.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 80 хворих віком від 20 до 65 років (середній вік $44,5 \pm 1,8$ роки) з кардіомегалією та симптомами ХСН ІА-ІІБ стадій, ІІ-ІІІ функціонального класу (ФК) згідно з NYHA (New York Heart Association /Нью Йоркська кардіологічна асоціація). Стадію ХСН та ФК визначали згідно з рекомендаціями з діагностики, лікування та профілактики серцевої недостатності у

дорослих Української асоціації кардіологів [10]. У 22 хворих ХСН та кардіомегалія були обумовлені ДКМП (група ДКМП), у 18 пацієнтів – ІХС (у більшості перенесений інфаркт міокарда – група ІХС), у 40 хворих – ХМ (група ХМ). Групу контролю склали 28 практично здорових донорів.

Матеріалом імунологічних досліджень була периферична кров, яку брали натщесерце. Дослідження проводили після стабілізації клінічного стану хворих за допомогою інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, петльових та тіазидних діуретиків, у деяких хворих застосовували дигоксин або аміодарон.

Визначали:

- 1) рівень сенсibiliзації лімфоцитів (Лф) у відповідь на антигени до тканин здорового міокарда (Мк) і білка міозину (Мн) в реакції бласттрансформації (РБТЛ) [11];
- 2) вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦК) за методом M.Digeon et al., [12];
- 3) рівень аутоантитіл проти антигенів водно-сольового екстракту здорового міокарда (ААТ Мк) за допомогою реакції споживання комплементу за методикою Кондрашової [13];
- 4) в якості антигену використовували білок міозин, який був отриманий з міокарда шлуночків практично здорової людини, яка загинула в результаті травми. Виділення міозину, контроль чистоти препаратів та визначення концентрації білка проводилось в Інституті молекулярної біології та генетики НАН України за методикою Бобык В.И. и соавт. [14].

При статистичній обробці результатів використовували програму “Microsoft Excel”. Для оцінки ступеня взаємозв’язку між парами незалежних ознак використовували коефіцієнт вибіркової кореляції К.Pearson (r). Вірогідність відмінностей розраховували за t -критерієм Ст’юдента.

Результати та їх обговорення. Наші дослідження показали, що в загальній групі хворих з кардіомегалією виявлені високий рівень ЦК та вміст аутоантитіл до тканин здорового міокарду (табл.1). Також встановлена висока сенсibiliзація Лф до специфічних міокардіальних антигенів. Після проведеного кореляційноно аналізу в

данній групі хворих нами був встановлений вірогідний взаємозв'язок між вмістом ЦК та рівнем ААТ до тканин міокарду ($r = 0,40$; $p < 0,05$).

Таблиця 1

Показники стану імунітету в загальній групі хворих з кардіомегалією різного генезу ($M \pm m$)

Групи Показники	Група контролю (n-28 осіб)	Загальна група (n-80 особи)
ЦК, умов.од.	65,8±2,5	105,1±16,1 *
ААТ Мк, умов.од.	1,8±0,6	14,9±0,6 *
РБТЛ Мк, %	1,3±0,1	5,1±0,4 *
РБТЛ Мн, %	1,1±0,1	3,0±0,3 *

* – вірогідні відмінності порівняно з групою донорів ($p < 0,05$)

В подальшому всі обстежені пацієнти з кардіомегалією були розподілені на групи залежно від генезу захворювання (ІХС, ДКМП, ХМ) та стадії ХСН. В цих групах осіб були встановлені деякі відмінності в формуванні аутоімунної реакції (табл. 2).

Так, у хворих з кардіомегалією при ІХС встановлена значна сенсibiliзація Лф до білка міозина. Крім того, була визначена кореляційна залежність між сенсibiliзованими лімфоцитами відносно різних антигенів, а саме до білка міозина та до тканин міокарда ($r = 0,50$; $p < 0,05$). Значна сенсibiliзація Лф супроводжувалась підвищеним рівнем аутоантитіл до тканин міокарда та ЦК.

В цій групі хворих були встановлені особливості аутоімунної реакції в залежності від тяжкості ХСН. Так, при ХСН ІА ст. превалювала аутоімунна реакція за клітинним типом, про що свідчила підвищена сенсibiliзація імунокомпетентних клітин до тканин міокарда. А у хворих ІХС з ХСН ІБ ст. навпаки – характерними були високі рівні ЦК та збільшені титри аутоантитіл. Це може бути пов'язано з тим, що аутоімунна реакція відбувалась по гуморальному типу, в той час як

аутосенсibiliзація лімфоцитів, їх здатність відповідати бластоутворенням на специфічні антигени була виснажена.

Таблиця 2

Показники аутоімунної реакції у хворих з кардіомегалією різного генезу в залежності від стадії хронічної серцевої недостатності (M±m)

Показники Групи	ЦІК, умов. од.	ААТ Мк, умов. од.	РБТЛ, %	
			до Мк	до Мн
Донори (n-28)	65,8±2,5	1,8±0,6	1,3±0,1	1,1±0,1
ІХС (n-18): ХСН ІА ст.(n-12) ХСН ІБ ст.(n-6)	129,6±13,9 *	15,0±1,2 *	5,1±0,9 *	2,4±0,5 *
	95,7±6,6 *	14,2±1,5 *	6,2±1,0 *	2,8±0,7 *
	177,0±15,0 * ■	16,7±2,1 *	3,0±1,5 *	1,5±0,6
ДКМП (n-22): ХСН ІА ст. (n-10) ХСН ІБ ст. (n-12)	111,0±13,2 *	15,2±1,3 *	5,7±0,9 *	3,3±0,5 *
	97,1±10,9 *	16,0±2,2 *	5,1±1,2 *	1,7±0,5
	123,1,±22,9 *	14,5±1,6 *	6,2±1,4 *	4,9±0,6 * ■
ХМ (n-40): ХСН ІА ст. (n-32) ХСН ІБ ст. (n-8)	90,4±5,4 *	14,3±0,9 *	4,7±0,5 *	3,2±0,4 *
	94,8±5,7 *	14,7±1,1 *	4,7±0,5 *	3,2±0,6 *
	70,0,±13,1	12,5±1,6 *	4,9±1,6 *	3,0±0,5 *

* – вірогідні відмінності порівнянно з групою донорів (p<0,05)

■ – вірогідні відмінності між групами хворих з ХСН ІА ст. та ХСН ІБ ст. (p<0,05)

В групі хворих з кардіомегалією при ДКМП також була встановлена активна аутоімунна реакція, але розвивалась вона в двох напрямках: по клітинному та гуморальному типу. У цих хворих спостерігалась значна сенсibiliзація Лф до антигенів з тканин міокарда та білка міозина на тлі високих рівнів ЦІК та титру ААТ до тканин міокарда (табл. 2). Як видно з таблиці у хворих ДКМП з ХСН ІБ ст. виявлена більш виражена проліферативна здатність лімфоцитів до специфічних

антигенів тканин міокарду та білка міозину, ніж у хворих з ХСН ІА ст., відповідно на 120 % та 280 %. При цьому, вірогідні відмінності мали місце не тільки при порівнянні з групою здорових донорів, але й відносно хворих ДКМП з ХСН ІА ст. У пацієнтів з ХСН ІБ ст. спостерігалось також підвищення рівня ЦІК в 1,3 рази порівняно з групою хворих ДКМП ХСН ІА ст. та в 1,9 рази – з групою контролю.

В групі хворих з кардіомегалією, яка була обумовлена ХМ (табл. 2), превалювали фактори аутоімунізації гуморального типу, які проявлялись високим вмістом ЦІК та аутоантитіл до тканин міокарда. Встановлена також значна сенсibiliзація Лф до тканин міокарда. Між цими факторами нами були встановлені кореляційні зв'язки: між відсотком сенсibiliзованих лімфоцитів на антиген до тканин міокарда та до міозину ($r = 0,33$; $p < 0,05$), а також між вмістом ЦІК та титром ААТ до тканин міокарда ($r = 0,60$; $p < 0,05$), що свідчить про взаємоіндукуючу дію факторів, які впливають на інтенсивність розвитку та формування аутоімунної реакції та можуть підсилювати ефективність впливу імунопатологічних факторів на перебіг кардіомегалії.

Таким чином, в процесі дослідження були виявлені значні ознаки аутоімунізації, яка здійснювалась як по клітинному (високий рівень сенсibiliзації лімфоцитів до специфічних антигенів – тканин міокарду та білка міозину), так і по гуморальному типу (високі рівні аутоантитіл до тканин міокарду та циркулюючих імунних комплексів) у хворих з кардіомегалією незалежно від генезу. Прояви аутоімунізації були більше значущими у хворих з кардіомегалією з більш важким перебігом серцевої недостатності (ХСН ІБ ст.).

Література

1. Гуревич М.А. Дилатационная кардиомиопатия и сердечная недостаточность //Клиническая медицина. – 2005. – № 9. – С. 4-9.
2. Коваленко В.Н., Рябенко Д.В. Миокардит: вопросы этиопатогенеза, диагностические критерии и обоснования лечения в зависимости от особенностей течения заболевания //Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 5. – С. 67-72.

3. Camm A.J., Lüscher T., Serruys P.W. (Eds) Cardiovascular Medicine. – Massachusetts (Blackwell Publishing Ltd). – 2006. – 1122 p.
4. Визир А.Д., Визир А.Е., Березин А.Е. Иммуная и воспалительная активация как новая концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности (обзор литературы) //Журнал АМН України. – 2000. – Т.6, № 2. – С. 264-278.
5. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность как иммунопатологический и дисметаболический синдром // Укр. тер. журнал. – 2001. – № 1. – С. 17-20.
6. Гавриленко Т.И., Корнилина Е.М., Якушко Л.В., Бесага Е.Н., Ткач Н.А. Функциональное состояние мононуклеаров периферической крови у больных с хронической сердечной недостаточностью //Кровообіг та гемостаз. – 2005. – № 3/4. – С. 30-34.
7. Чернушенко Е.Ф. Аутоиммунизация и ее клиническое значение // Мистецтво лікування. – 2007. – № 6. – С. 53-57.
8. Holt P.G., Thomas W.R. Sensitization to airborne environmental allergens: unresolved issues // Nat. Immunol. – 2005. – № 6 (10). – P. 957-960.
9. Molnar I. What is the role of allergic sensitization in Graves' disease? //Orv. Hetil. – 2007. – № 148 (29). – P. 1347-1352.
10. Воронков Л.Г., Амосова К.М., Багрій А.Е. та ін.; Робоча група Української асоціації кардіологів. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих //Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 4. – С. 114-121.
11. Стефани Д.Ф., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста. – М.: Медицина, 1996. – С. 372.
12. Digeon M., Cazer M., Riza J. Detection of immune complexes in human sera by simplified assays with polyethyleneglycol // Immunol. Methods. – 1977. – V.226. – P. 497-509.
13. Чернушенко Е.Ф. Методы выявления аутоиммунизации. В кн.: Е.Ф. Чернушенко

(ред.) Аутоиммунные процессы и их роль в клинике внутренних болезней. – К.: Здоров'я, 1985. – С. 150-151.

14. Бобык В.И., Веберов А.В., Рябенко Д.В., Дубровская Г.В., Роднин Н.В., Сидорик Л.Л. Выделение основных тканеспецифических антигенов из миокарда здоровых лиц и больных дилатационной кардиомиопатией //Биополимеры и клетка. – 1993. – № 9. – С. 63-65.

ПРОЯВЛЕНИЕ АУТОИММУНИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ С КАРДИОМЕГАЛИЕЙ РАЗНОГО ГЕНЕЗА

Гавриленко Т.И., Якушко Л.В., Рябенко Д.В.

Проведено обследование 80 больных с кардиомегалией разного генеза и симптомами хронической сердечной недостаточности (ХСН) IIА-IIБ стадий, II-III функционального класса по NYHA. У 22 больных причиной возникновения ХСН и кардиомегалии была дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), у 40 – хронический миокардит (ХМ), у 18 – ишемическая болезнь сердца (ИБС). Определяли содержание ЦИК, аутоантител к тканям миокарда, степень сенсibilизации лимфоцитов на миокардиальные антигены (миокард, миозин). Тип аутоиммунной реакции у обследованных определялся в зависимости от стадии ХСН. У больных ИБС с ХСН IIА ст. аутоиммунная реакция осуществлялась по клеточному типу (высокий процент аутосенсibilизации лимфоцитов на миокардиальные антигены); у пациентов ИБС с ХСН IIБ ст., а также ДКМП с ХСН IIА ст. – по гуморальному типу (высокие уровни ЦИК и аутоантител к тканям миокарда); в группе с ДКМП и ХСН IIБ ст. – как по клеточному, так и гуморальному типу. У больных ХМ с ХСН IIА ст. и с ХСН IIБ ст. существенных различий между иммунологическими показателями в этих 2-х группах не выявлено. Установлены корреляционные связи между аутоиммунной реакцией гуморального типа и степенью аутосенсibilизации лимфоцитов.

Ключевые слова: кардиомегалия, хроническая сердечная недостаточность, аутоиммунизация, клеточная аутосенсibilизация.

MANIFESTATION OF AUTOIMMUNIZATION IN PATIENTS WITH DIFFERENT GENESIS OF CARDIOMEGALY

Gavrilenko T.I., Yakushko L.V., Ryabenko L.V.

80 patients with different genesis of cardiomegaly and chronic heart failure (CHF) stage IIA-IIB, II-III functional class by NYHA were observed. The cause of CHF and cardiomegaly was dilated cardiomyopathy (DCM) – 22 patients, chronic myocarditis (CM) – 40 patients, ischaemic heart disease (IHD) – 18 patients. Studied the levels of circulation immune complexes (CIK), autoantibody to antigen “myocard”, the degree of sensibilization of lymphocytes to miocardial antigens (“myocard”, “myosin”). The type of autoimmune reactions depending on a stage CHF. It is found that in patients with IHD and CHF stage IIA autoimmune reactions realization on cells type (increase percentage of cell autosensibilization of lymphocytes to miocardial antigens); in patients with IHD and CHF stage IIB also in patients with DCM and CHF stage IIA was arranged evolution of autoimmune reactions on humorals type (a high the serum levels CIK and autoantibody to antigen “myocard”); in patients with DCM and CHF stage IIB – both on cells type and both on humorals type. In patients with CM did not discovered substantial difference between indexes of immunology in patients with CHF stage IIA and IIB. The correlation between the autoimmune reactions on humorals type and the degree of autosensibilization of lymphocytes was established.

Key words: cardiomegaly, chronic heart failure, autoimmunization, cell autosensibilization.