

## Изучение уровня белка теплового шока 70 кДа в плазме крови больных активным клапанным инфекционным эндокардитом

Крикунов А.А., Колтунова А.Б., Беспалова Е.Я., Петков А.В., Приставка Ф.А., Списаренко С.П., Малышева Т.А.

ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М.Амосова НАМН» (Киев)

Развитие инфекционного эндокардита инициирует комплексный иммунологический ответ организма, изменяющийся во времени: преимущественное преобладание про- и противовоспалительных механизмов в начале сменяется иммуносупрессией. Значительную роль в антигенной презентации, перекрестной презентации, активации макрофагов и лимфоцитов играют белки теплового шока (БТШ). БТШ обеспечивают связь между врожденным и приобретенным иммунитетом. В исследование включено 18 больных активным клапанным инфекционным эндокардитом, оперированных с 01.01.2010 по 31.12.2011 г. Проведена оценка взаимосвязи между клиническими характеристиками больных инфекционным эндокардитом и исходным уровнем белка теплового шока 70 кДа. Больные с наличием признаков хронической персистенции инфекции и катаболизма характеризовались высокими уровнями БТШ-70 кДа. Наличие высоких уровней БТШ-70 кДа свидетельствовало о депрессии клеточного и гуморального иммунитета. Полученные результаты подтверждают развитие синдрома персистенции воспаления, иммуносупрессии и катаболизма у больных инфекционным эндокардитом.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, белки теплового шока 70 кДа, синдром персистенции воспаления, иммуносупрессии и катаболизма.

Развитие инфекционного эндокардита инициирует комплексный иммунологический ответ организма, изменяющийся во времени: преимущественное преобладание про- и противовоспалительных механизмов в начале сменяется иммуносупрессией [1]. Воспаление характеризуется избыточной продукцией провоспалительных медиаторов, а иммуносупрессия – угнетением фагоцитоза, презентации антигенов моноцитами, апоптозом лимфоцитов, приводящих в конечном итоге к подавлению врожденного и приобретенного иммунитета [8]. Этот феномен был определен как важный фактор смертности на поздних этапах у септических больных [6].

Недавно проведенные исследования экспрессии генов у септических больных выявили, что воспаление и иммуносупрессия развиваются одновременно, что отражается в концепции синдрома персистенции воспаления, иммуносупрессии и катаболизма (СПВИК) [2]. Значительную роль в антигенной презентации, перекрестной презентации, активации макрофагов и лимфоцитов играют белки теплового шока (БТШ) [3]. Специфика иммунных ответов, инициированных БТШ, связана с пептидами, которые они сопровождают, а не с молекулой БТШ как таковой [5, 9]. БТШ обеспечивают связь между врожденным и приобретенным иммунитетом, и их наличие в кровообращении служит сигналом тревоги для организма [4, 7].

Синдром системного воспалительного ответа с последующим развитием синдрома компенсаторного противовоспалительного ответа остается признанной концепцией для объяснения иммунологической траектории больных сепсисом в реанимационном отделении, но причины и механизмы персистенции иммунной дисфункции остаются невыясненными [6].

Достижения в хирургическом лечении и интенсивной терапии больных инфекционным эндокардитом позволили снизить частоту регистрации синдрома полиорганной дисфункции (СПОД) и летальных исходов и увеличить количество больных, перенесших начальные стадии сепсиса и хирургическое вмешательство, у которых впоследствии развился синдром персистенции воспаления, иммуносупрессии и катаболизма. Группа больных, которые задерживаются в отделении реанимации и интенсивной терапии с СПОД, характеризуется белковым катаболизмом, низким нутритивным статусом, плохим заживлением послеоперационной раны, иммуносупрессией и рекуррентными инфекциями. У таких пациентов из-за значительного снижения массы тела, длительной иммуносупрессии часто присоединяется вторичная нозокомиальная инфекция, и только незначительный процент из них способен вернуться к полноценной жизни [2].

Предположительно СПВИК является патофизиологическим этапом, пришедшим на смену позднему

СПОД, и значительно увеличивает длительность пребывания в ОРИТ, часто с неизбежным летальным исходом. Необходимость в своевременном выявлении и клиническом ведении больных с СПВИК потребует новых технологий, индивидуальной модуляции нутритивного статуса и иммунной системы пациентов.

**Цель** — изучить взаимосвязь исходных плазменных уровней белков теплового шока 70 кДа с клиническими характеристиками больных активным клапанным инфекционным эндокардитом.

**Клинические наблюдения и методы исследования.** Основу исследования составляют клинические данные 18 больных активным клапанным инфекционным эндокардитом, которые были последовательно госпитализированы, прошли обследование и лечение в ГУ «НИССХ имени Н. М. Амосова НАМН» с 01.01.2010 по 31.12.2011 гг. Диагноз ИЭ устанавливался согласно клиническим критериям Duke University. Критериями исключения из группы исследования явились перенесенные вирусные гепатиты В, С, инъекционная наркомания, наличие антител к вирусу иммунодефицита человека. Средний возраст пациентов составил  $46,2 \pm 3,4$  года (20,0–66,0).

Первый большой клинический критерий ИЭ включал результаты бактериологического исследования крови больных при госпитализации. Бактериологический спектр возбудителей представлен грамм-положительными и грамм-отрицательными возбудителями в одинаковой доле — 4 (22,2%) случая, смешанной микрофлорой — 1 (5,6%) случай и грибковой микрофлорой — 2 (11,1%) случая. В 7 (38,9%) случаях идентифицировать возбудитель не удалось.

Второй большой клинический критерий ИЭ включал результаты эхокардиографических исследований клапанного аппарата. Регистрировались патоморфологические признаки ИЭ, такие, как вегетации, перфорации створки, внутрисердечные абсцессы; также проводилась оценка степени выраженности регургитации на клапанах. В аспекте систематизации обширности инфекционных поражений клапанного аппарата характеристика вегетаций включала их отсутствие, наличие мелких, наличие массивных с угрозой отрыва.

Наибольшую информативность имел ЭхоКГ-критерий. Частота поражения митрального и аортального клапанов составила 12 (66,6%) и 13 (72,2%) случаев соответственно. Поражение трехстворчатого клапана наблюдалось в 11 (61,1%) случаях. Периааннулярные абсцессы регистрировались в 2 (11,1%) случаях, по одному случаю при ИЭ МК и ИЭ АК.

Средние значения конечно-диастолического (КДИ) и конечно-систолического (КСИ) индексов составили  $101,5 \pm 7,5$  ( $48,1–164,7$ ) мл/м<sup>2</sup> и  $39,6 \pm 3,4$  ( $21,4–75,6$ ) мл/м<sup>2</sup> при фракции выброса  $59,6 \pm 1,3$  (50,0–70,0). Среднее значение систолического давления в легочной артерии (Р а.р.) составляло  $51,1 \pm 5,9$  (30,0–90,0) мм рт. ст.

В соответствии с второстепенными клиническими критериями диагностики ИЭ исходная предрасполагающая внутрисердечная патология регистрировалась в 14 (77,8%) случаях (вторичный ИЭ). Основой вторичного ИЭ явилась врожденная аномалия клапанных структур — 5 (27,8%) случаев, дегенеративные клапанные изменения — 8 (44,4%) случаев, в 1 (5,6%) случае — порок ревматического генеза.

Лихорадка при госпитализации регистрировалась в 12 (66,7%) случаях. Среднее значение максимальных подъемов температуры тела при госпитализации составило  $38,3 \pm 0,2$  ( $37,2–39,3$  °С). Из сосудистых проявлений ИЭ регистрировались эмболии в бассейне легочной артерии, которые проявлялись в виде септических инфаркт-пневмоний — 4 (22,2%) случая; петехиальная сыпь кожных покровов нижних конечностей — 1 (5,6%) случай. Из спектра иммунопатологических проявлений ИЭ регистрировались признаки спленомегалии и гломерулонефрита — 4 (22,2%) и 5 (27,8%) случаев соответственно.

При ЭКГ-исследованиях синусовый ритм регистрировался во всех случаях. Среднее значение частоты сердечных сокращений составило  $98,9 \pm 3,2$  (67–120) уд./мин. Среднее значение ав-проводимости составило  $0,15 \pm 0,01$  (0,12–0,24); полный блок левой ножки пучка Гиса регистрировался в 4 (22,2%) случаях. Признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) разной степени выраженности выявлены в 14 (77,7%) случаях. Признаки хронической коронарной недостаточности регистрировались в 2 (11,1%) случаях. При коронарографии гемодинамически значимое сужение коронарных артерий выявлено в 1 (5,6%) случае.

Пациенты были распределены в соответствии с наличием признаков хронического нарушения кровообращения: I ст. — 1 (5,6%) случай, II А ст. — 10 (55,5%) случаев, II В ст. — 6 (33,3%) случаев и III ст. — 1 (5,6%) случай. В соответствии с функциональным статусом на момент госпитализации пациенты были распределены по функциональным классам (ф.к.). NYHA включало: I ф.к. — 2 (11,1%) случая, II ф.к. — 9 (50,0%) случаев, III ф.к. — 5 (27,8%) случаев и IV ф.к. — 2 (11,1%) случая.

Для комплексного иммунологического исследования использовали кровь локтевой и подключичной вены. Исследование проводили до операции. По общепринятой методике определяли абсолютное содержание лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови.

Клеточное звено иммунной системы изучали путем определения общего числа Т-лимфоцитов и их субпопуляционного состава с помощью поверхностных антигенных мембранных маркеров рецепторов CD3, CD4, CD8 методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием антилимфоцитарных антител производства НПЦ «МЕДБИОСПЕКТР» (Москва).

Количество НК-клеток определяли с помощью моноклональных антител к CD16. Количество лимфоцитов с рецепторами апоптоза в CD95 и рецепторами к интерлейкину-2 (CD25) определяли с помощью моноклональных антител производства НПЦ «МЕД-БИОСПЕКТР» (Москва), методом непрямой иммунофлюоресценции. Функциональную активность Т-лимфоцитов оценивали с помощью реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) с митогенами: ФГА (20 мкг/мл) и антигеном ткани сердца (1% раствором белка), морфологическим методом. Клеточное звено иммунной системы изучали с помощью моноклональных антител, количество В-лимфоцитов (CD22) определяли методом непрямой иммунофлюоресценции. Для количественного определения иммуноглобулинов использовали метод радиальной иммунодиффузии в геле по J. Mancini, используя моноспецифическую сыворотку против иммуноглобулинов G, A, M человека и стандартные сыворотки к ним производства филиала ФГУП НПО «Микроген МЗРФ» (Москва).

Уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови проводили методом преципитации антиген-антитело в 3,75% растворе «Полиэтиленового гликоля-6000» с последующим спектрофотометрическим определением плотности преципитата по методу Константинова.

Оценку фагоцитирующих свойств нейтрофилов (НГ) и моноцитов (Мц) крови определяли по поглощающей способностью НГ и Мц путем исследования интенсивности поглощения частиц латекса (диаметр 1,1 мкм).

Внутриклеточный кислородозависимый метаболизм фагоцитов проводили с помощью НСТ-теста. Принцип метода заключается в том, что активированные фагоциты восстанавливают нитросиним тетразол (НСТ) в диформазан, который в виде грубо дисперсных темно-синих гранул, нерастворимых в воде и большинстве органических соединений, откладывается внутри или на поверхности клеток. Количество восстановленного диформазана является критерием интенсивности реакции.

Анализ плазменного уровня БТШ-70 кДа проводился с помощью тест-системы «VCM Diagnostics» методом иммуноферментного анализа, в основе которого лежит специфическая реакция антиген-антитело.

Статистический анализ проводился с целью изучения взаимосвязи плазменных уровней БТШ-70 кДа с клиническими характеристиками больных ИЭ. Достоверность взаимосвязи характеристик была оценена по критериям  $\chi^2$  Пирсона, ранговому коэффициенту корреляции Спирмена и t-критерию Стьюдента в зависимости от качества самих характеристик.

**Результаты.** Для всей группы пациентов среднее значение уровня плазменной концентрации БТШ-70 кДа составило  $5,6 \pm 3,3$  нг/мл (0,1–12,2 нг/мл).

Гендерной особенностью группы исследования является преобладание пациентов мужского пола. Соотношение пациентов мужского и женского пола составило 16 (88,9%) и 2 (11,1%) случая соответственно. При этом средний возраст мужчин был больше, чем женщин, –  $48,4 \pm 3,3$  г. и  $28,0 \pm 8,0$  г. соответственно ( $p=0,055$ ). Сравнительный анализ уровней БТШ-70 кДа не выявил различий между пациентами мужского и женского пола –  $6,05 \pm 0,9$  нг/мл и  $6,07 \pm 0,02$  нг/мл ( $p=0,996$ ).

Анализ взаимосвязи уровней БТШ с результатами бактериологических исследований крови показал, что наиболее высокие значения БТШ соответствовали двум случаям грибковой инфекции –  $9,49 \pm 1,2$  нг/мл; для грамм-позитивных возбудителей уровень БТШ составил  $5,42 \pm 0,9$  нг/мл; в случаях негативных бактериологических исследований уровень БТШ составил  $6,13 \pm 0,7$  нг/мл ( $F=0,7$ ,  $p=0,613$ ).

Анализ взаимосвязи уровней БТШ с вариантами клапанных поражений проводился с учетом данных ЭхоКГ-исследований.

Анализ ЭхоКГ-характеристик поражения АК свидетельствует, что имеется тенденция к большим значениям БТШ в тех случаях, когда не было регургитации и вегетаций на АК, –  $7,77 \pm 1,7$  нг/мл и  $7,28 \pm 1,5$  нг/мл соответственно, то есть более высокие уровни БТШ соответствовали случаям нормального АК (табл. 1).

При анализе степени поражения МК наблюдается тенденция к соответственному увеличению плазменных уровней БТШ. При нормальном МК уровень БТШ составил  $4,38 \pm 0,8$  нг/мл. По мере увеличения степени поражения МК – от «мелких вегетаций» к «массивным вегетациям с угрозой отрыва» – увеличивается и значение БТШ –  $6,38 \pm 1,1$  нг/мл и  $9,49 \pm 3,0$  нг/мл ( $F=2,3$ ,  $p=0,131$ ).

Близкая тенденция наблюдается и в случаях отсутствия или наличия регургитации на МК –  $4,43 \pm 1,2$

**Таблица 1**

*Анализ взаимосвязи плазменных уровней БТШ-70 кДа с выраженностью инфекционных поражений аортального клапана*

Показатели	n	%	БТШ		Крит.	p
			M	Sd		
Вегетации:						
нет	7	38,9	7,28	1,5	F=2,4	0,124
мелкие	6	33,3	3,91	0,7		
угроза отрыва	5	27,8	7,09	0,9		
Абсцесс:						
нет	17	94,4	6,049	0,8		
есть	1	5,6	6,049	0,8	-	-
Регургитации:						
нет	6	33,3	7,77	1,7		
есть	12	66,7	5,11	0,7	1,7	0,102

Таблиця 2

Анализ взаимосвязи плазменных уровней БТШ-70 кДа с выраженностью инфекционных поражений митрального клапана

Показатели	n	%	БТШ		Крит.	p
			M	Sd		
Вегетации:						
нет	6	33,3	4,38	0,8		
мелкие	9	50,0	6,39	1,1	F=2,3	0,131
угроза отрыва	3	16,7	9,49	3,0		
Абсцесс:						
нет	16	88,9	6,02	0,8		
есть	2	11,1	6,47		-0,1	0,897
Регургитации:						
нет	4	22,2	4,43	1,2		
есть	14	77,8	6,55	0,9	-1,2	0,261

нг/мл и  $6,55 \pm 0,9$  нг/мл соответственно ( $p=0,261$ ) (табл. 2).

При анализе степени поражения ТК также наблюдается тенденция к соответствующему увеличению плазменных уровней БТШ. При нормальном ТК уровень БТШ составил  $5,57 \pm 0,2$  нг/мл. По мере увеличения степени поражения ТК – от «мелких вегетаций» к «массивным вегетациям с угрозой отрыва» – увеличивается и значение БТШ –  $6,08 \pm 0,4$  нг/мл и  $9,35 \pm 0,6$  нг/мл ( $F=1,2$ ,  $p=0,316$ ) (табл. 3).

При анализе количественных показателей ЭхоКГ достоверных взаимосвязей с уровнями БТШ выявлено не было (табл. 4).

Не было выявлено взаимосвязи уровней БТШ с частотой регистрации исходной предрасполагающей внутрисердечной патологии. Для случаев первичного ( $n=4$ ) и вторичного ( $n=14$ ) ИЭ уровень БТШ составили  $6,92 \pm 0,8$  нг/мл и  $5,78 \pm 0,9$  нг/мл ( $p=0,549$ ). Детализация причин вторичного ИЭ также не выявила взаимосвязи с уровнями БТШ (табл. 5).

В клинической картине ИЭ повышение температуры тела – один из первых и постоянных признаков заболевания. При этом лихорадка является одной из составляющих синдрома системного воспалительно-

Таблиця 4

Корреляционный анализ между плазменным уровнем БТШ-70 кДа и количественными показателями ЭхоКГ

Показатели	M	Sd	r	p
КДИ (мл/м <sup>2</sup> )	101,5	7,5	0,062	0,813
КСИ (мл/м <sup>2</sup> )	39,6	3,4	0,156	0,580
УИ (мл/м <sup>2</sup> )	59,8	5,3	0,038	0,894
ФВ (%)	59,6	1,3	-0,181	0,486
Р л.а. (мм рт. ст.)	51,1	5,9	0,318	0,289

Таблиця 3

Анализ взаимосвязи плазменных уровней БТШ-70 кДа с выраженностью инфекционных поражений трехстворчатого клапана

Показатели	n	%	БТШ		Крит.	p
			M	Sd		
Вегетации:						
нет	15	83,3	5,57	0,2		
мелкие	1	5,6	6,08	0,4	F=1,2	0,316
угроза отрыва	2	11,1	9,35	0,6		
Регургитации:						
нет	10	55,6	5,49	0,9	0,8	0,415
есть	8	44,4	6,83	0,2		

го ответа. В нашем исследовании мы детализировали особенности температурной реакции как в период возникновения заболевания (анамнез), так и на этапе госпитализации. При средней продолжительности заболевания ИЭ  $2,4 \pm 0,5$  мес. средняя длительность температурного периода составила  $1,9 \pm 0,3$  мес. В начале заболевания максимальный подъем температуры тела составил  $39,1 \pm 0,9$  °С, озноб регистрировался у 11 (61,1%) больных. Проведенная антибиотикотерапия способствовала частичной нормализации температуры в 4 (22,2%) случаях. Средняя длительность периода нормальной температуры перед госпитализацией составила  $11,47 \pm 16,2$  дня. Максимальное повышение температуры тела в стационаре составило  $38,3 \pm 0,7$  °С.

Анализ характеристик, связанных с температурными реакциями, показал, что наибольшие уровни БТШ имели те пациенты, у которых заболевание протекало без ознобов, –  $8,65 \pm 1,07$  нг/мл ( $p=0,002$ ). В случае регистрации озноба в анамнезе и наличия лихорадки при госпитализации регистрировались достоверно меньшие уровни БТШ –  $4,23 \pm 0,63$  нг/мл и  $4,77 \pm 0,8$  нг/мл

Таблиця 5

Анализ взаимосвязи плазменных уровней БТШ-70 кДа с частотой регистрации исходной предрасполагающей внутрисердечной инфекции

Исходная патология клапанных структур	n	%	БТШ		Критерий (F)	p
			M	SD		
Первичный ИЭ	4	22,2	6,92	0,8		
Врожденная аномалия	5	27,8	5,54	1,6	0,204	0,891
Дегенеративные изменения	8	44,4	6,15	1,5		
Ревматизм	1	5,5	4,33	-		

Таблица 6

Анализ взаимосвязи плазменных уровней БТШ-70 кДа с особенностями температурных реакций в клинической картине ИЭ

Показатели	n	%	БТШ		Крит.	p
			М	Sd		
Озноб в анамнезе:						
нет	7	38,9	8,65	1,07	3,8	
есть	11	61,1	4,23	0,63		0,002
Лихорадка при госпитализации:						
нет	6	33,3	8,39	1,1	2,6	0,020
есть	12	66,7	4,77	0,8		
Озноб в стационаре:						
нет	13	72,2	6,22	0,8	0,4	0,697
есть	5	27,8	5,48	2,2		

соответственно. Поскольку все исследуемые больные были госпитализированы для хирургического лечения, то отсутствие ознобов и лихорадки невозможно интерпретировать как состояние излечения или выздоровления; возможное объяснение – эрадикация возбудителя или гипореактивное либо ареактивное течение самого заболевания (табл. 6).

Анализ количественных показателей, характеризующих степень температурных реакций больных, показал достоверную положительную корреляцию уровней БТШ и длительности периода нормальной температуры перед госпитализацией ( $r=0,587$ ,  $p=0,017$ ) (табл. 7).

При корреляционном анализе плазменных уровней БТШ-70 кДа и показателей иммунограммы выявлена отрицательная взаимосвязь с абсолютным количеством лейкоцитов ( $r=-0,409$ ,  $p=0,130$ ) и абсолютным количеством моноцитов ( $r=-0,605$ ,  $p=0,017$ ). Отчетливая отрицательная взаимосвязь выявлена для показателей гуморального звена иммунитета: CD19<sup>+</sup> В-лимфоциты (X<sub>1</sub>) ( $r=-0,453$ ,  $p=0,068$ ), CD19<sup>+</sup> В-лимфоциты (абс.) ( $r=-0,545$ ,  $p=0,036$ ), иммуноглобулин А ( $r=-0,604$ ,  $p=0,010$ ). Отрицательная взаимосвязь на уровне тенденции наблюдалась для CD16<sup>+</sup> натуральных киллеров ( $r=-0,361$ ,  $p=0,155$ ). При анализе клеточного звена иммунитета выявлена положительная взаимосвязь для процентного содержания CD3<sup>+</sup> Т-лимфоциты (%) ( $r=0,478$ ,  $p=0,052$ ), CD8<sup>+</sup> Т-супрессоры (%) ( $r=0,413$ ,  $p=0,099$ ) и РБТЛ, индуцированная гемагглютинами ( $r=0,380$ ,  $p=0,133$ ). Кроме того, обнаружена положительная взаимосвязь между БТШ-70 кДа и резервными возможностями моноцитов ( $r=0,667$ ,  $p=0,003$ ) и уровнем общей миелопероксидазы (абс.) ( $r=0,607$ ,  $p=0,063$ ).

Таким образом, повышение плазменного уровня БТШ-70 кДа сочетается со снижением абсолютного количества лейкоцитов, в первую очередь за счет

Таблица 7

Корреляционный анализ плазменного уровня БТШ-70 кДа с количественными характеристиками температурных показателей больных ИЭ

Показатели	БТШ		r	p
	М	Sd		
Длительность заболевания ИЭ (мес.)	2,44	2,2	0,200	0,440
Длительность температурного периода (мес.)	1,88	1,2	-0,176	0,490
Максимальная температура тела в анамнезе (С°)	39,1	0,9	0,337	0,185
Длительность периода нормальной температуры перед госпитализацией (дни)	11,5	16,2	0,586	0,017
Максимальная температура в стационаре (С°)	38,3	0,6	0,492	0,124

В-лимфоцитов, моноцитов и натуральных киллеров. Снижение уровня моноцитов будет сочетаться с понижением их резервных возможностей. Повышению уровня БТШ-70 кДа будет соответствовать и более высокое процентное содержание Т-лимфоцитов (табл. 8).

Корреляционный анализ плазменного уровня БТШ-70 кДа и биохимических показателей крови выявил отрицательную взаимосвязь с уровнями протеина ( $r=-0,533$ ,  $p=0,028$ ) и К+ ( $r=-0,444$ ,  $p=0,074$ ) (табл. 9).

Итоги анализа взаимосвязи между клиническими характеристиками больных инфекционным эндокардитом и исходным уровнем белка теплового шока 70 кДа могут быть подведены с учетом качественных и количественных показателей. Среднее значение

Таблица 8

Корреляционный анализ плазменных уровней БТШ-70 кДа и показателей иммунограммы

Показатели	БТШ		r	p
	М	SD		
Лейкоциты (абс.)	8,893	3,808	-0,409	0,130
Моноциты (абс.)	0,525	0,323	-0,605	0,017
CD19 <sup>+</sup> В-лимфоциты (%)	8,4	4,0	-0,453	0,068
CD19 <sup>+</sup> В-лимфоциты (абс.)	0,10	0,06	-0,545	0,036
Имуноглобулин G	12,3	2,8	-0,079	0,762
CD16 <sup>+</sup> натуральный киллер (%)	11,5	3,3	-0,361	0,155
CD3 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	68,8	9,2	0,478	0,052
CD8 <sup>+</sup> Т-супрессоры (%)	25,9	7,1	0,413	0,099
РБТЛ, индуцированная гемагглютинами	41,8	11,6	0,380	0,133
Резервные возможности моноцитов	35,9	24,5	0,667	0,003
Миелопероксидаза (абс.)	623,6	470,5	0,607	0,063

Таблиця 9

Кореляційний аналіз плазменного рівня БТШ-70 кДа і біохімічних показателів крові

Показатели	БТШ		r	p
	M	SD		
Протеїн	65,4	5,7	-0,533	0,028
Моноциты (абс.)	3,9	0,4	-0,444	0,074

БТШ-1 складало  $5,6 \pm 3,3$  нг/мл ( $0,1-12,2$  нг/мл). Показатели якості характеру — озноб в анамнезі, лихоморка в стаціонарі — свідчать про те, що вищі рівні БТШ-1 спостерігаються в випадках реактивного течения ІЕ. В відповідності з цим при острому теченні ІЕ і високій активності запального процесу будуть спостерігатися низькі рівні БТШ-1. З урахуванням патогенетических варіантів ІЕ високі рівні БТШ-1 реєструються при інфекційному ураженні аортальних клапанів. В протиположності цьому ураженню аортального клапана супроводжується відносно невисокими рівнями БТШ-1.

Аналіз кількісних змін свідчить про наявність позитивної взаємозв'язку між тривалістю періоду нормальної температури на догоспітальному етапі і вихідним рівнем БТШ. Це знову ж таки говорить про реактивне течення ІЕ. Підвищення плазменного рівня БТШ-70 кДа спостерігалось з зниженням абсолютного кількості лейкоцитів. З субпопуляцій лейкоцитів в першу чергу реєструється негативна взаємозв'язку з абсолютним кількістю В-лімфоцитів, моноцитів і натуральних киллерів. Зниження рівня моноцитів спостерігалось з зниженням їх резервних можливостей. Крім того, реєструється негативна взаємозв'язку між загальним білком плазми крові і БТШ-1.

Дане дослідження було проведено на групі хворих ІЕ, тобто в різні періоди течения захворювання присутствовали всі патогенетическі компоненти захворювання: бактеріємія (фунгеція), синдром системного запального відгуку, очаг інфекційної деструкції клапанного апарату серця. При середній тривалості захворювання  $2,4 \pm 2,2$  міс. тривалість температурного періоду складала  $1,8 \pm 1,2$  міс. За вказані проміжки часу неодноразово застосовувались різні режими антибіотикотерапії, які не привели до ерадикації збудителя захворювання (наявність лихоморки в стаціонарі, позитивні бактеріологіческі дослідження). При цьому всі пацієнти мали деструкцію клапанного апарату і потребували кардіохірургіческо-го втручання. Таким чином, ми спостерігаємо тривалу персистенцію запального процесу в поєднанні з клапанною регургітацією і серцевою

недостатністю. Реєстрація вищих рівнів БТШ-1 в випадках відсутності ознобів в анамнезі і лихоморки в стаціонарі є першим свідченням ураження захисних сил організму. Признаки супресії клітинного і гуморального імунітету поєднуються з реєстрацією вищих рівнів БТШ-1, а зниження рівня загального білка плазми крові, як одного з показателів катаболізму, також поєднується з реєстрацією вищих значень БТШ-1. Таким чином, на догоспітальному етапі високі рівні БТШ-1 можуть виступати маркерами синдрому персистенції запального, імуносупресії (вистощення резервних можливостей організму при тривалій антигенній стимуляції) і катаболізму.

#### Висновки

- Вихідне середнє значення БТШ-70 кДа у хворих ІЕ складало  $5,6 \pm 3,3$  нг/мл ( $0,1-12,2$  нг/мл).
- Реєструється тенденція до вищих рівнів БТШ-70 кДа у хворих з ураженням аортальних клапанів.
- Хворі з наявністю ознак хроніческо-го персистенції інфекції і катаболізму характеризуються високими рівнями БТШ-70 кДа.
- Депресія клітинного і гуморального імунітету характеризується високими рівнями БТШ-70 кДа.

#### Література

1. Cahill T. J., Prendergast B. D. Infective endocarditis // *Lancet*. — 2016. — Vol. 27; 387 (10021). — P. 882–93.
2. Gentile L. F., Guenca A. G., Efron P. A., Ang D., Bihorac A., McKinney B. A., Moldawer L. L., Moore F. A. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care // *The journal of trauma and acute care surgery*. — 2012. — Vol. 72 (6). — P. 1491–501. Epub 2012/06/15. [PubMed:22695412]
3. Santagata S., Mendillo M. L., Tang Y. C., Subramanian A., Perley C. C., Roche S. P. et al. Tight coordination of protein translation and HSF1 activation supports the anabolic malignant state // *Science*. — 2013. — Vol. 341:1238303.
4. Tamura Y., Torigoe T., Kukita K., Saito K., Okuya K., Kutomi G., Hirata K. and Sato N. Heat-Shock Proteins as Endogenous Ligands Building a Bridge between Innate and Adaptive Immunity // *Immunotherapy*. — 2012. — Vol. 4. — P. 841–852.
5. Sun C., Li H. L., Shi M. L., Liu Q. H., Bai J. and Zheng J. N. Diverse Roles of C-Terminal Hsp70-Interacting Protein (CHIP) in Tumorigenesis // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. — 2014. — Vol. 140. — P. 189–197.
6. Boomer J. S., To K., Chang K. C., Takasu O., Osborne D. F., Walton A. H., Bricker T. L., Jaman S. D., Kresel D., Krupnick A. S., Srivastava A., Swanson P. E., Green J. M., Hotchkiss R. S. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure // *JAMA*. — 2011. — Vol. 306. — P. 2594–2605.
7. Williams, J. H., Ireland H. E. Sensing danger—Hsp72 and HMGB1 as candidate signals // *J. Leukoc. Biol.* — 2008. — Vol. 83. — P. 489–492.

8. Inoue S., Suzuki K., Komori Y., Morishita Y., Suzuki-Utsunomiya K., Hozumi K., Inokuchi S., Sato T. Persistent inflammation and T-cell exhaustion in severe sepsis elderly // *Crit Care*. – 2014. – Vol. 18 (3): R130.
9. Taldone T., Patel H. J., Bolaender A., Patel M. R. and Chiosis G. Protein Chaperones: A Composition of Matter Review (2008-2013) // *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. – 2014. – Vol.24. – P. 501–518.

### **Вивчення рівня білка теплового шоку 70 кДа у плазмі крові хворих на активний клапанний інфекційний ендокардит**

Крикунов О.А., Колтунова Г.Б., Беспалова О.Я., Петков О.В., Приставка Ф.О., Спясаренко С.П., Малишева Т.А.

Розвиток інфекційного ендокардиту ініціює комплексну імунологічну відповідь організму, що змінюється в часі: переважання про- і антизапальних механізмів на початку змінюється імуносупресією. Значну роль в антигенній презентації, перехресній презентації, активації макрофагів і лімфоцитів відіграють білки теплового шоку (БТШ). БТШ забезпечують зв'язок між вродженим і набутим імунітетом. У дослідження включено 18 хворих на активний клапанний інфекційний ендокардит, оперованих з 01.01.2010 по 31.12.2011 г. Проведена оцінка взаємозв'язку між клінічними характеристиками хворих на активний клапанний інфекційний ендокардит і вихідним рівнем білка теплового шоку 70 кДа. Хворі з наявністю ознак хронічної персистенції інфекції і катаболізму характеризувалися високими рівнями БТШ 70 кДа. Наявність високих рівнів БТШ 70 кДа свідчило про депресію клітинного і гуморального імунітету. Отримані результати підтверджують розвиток синдрому персистенції запалення, імуносупресії і катаболізму у хворих на інфекційний ендокардит.

**Ключові слова:** інфекційний ендокардит, білки теплового шоку 70 кДа, синдром персистенції запалення, імуносупресії і катаболізму.

### **Evaluation of heat shock protein 70 kDa in plasma of patients with active infective valve endocarditis**

Krikunov A.A., Koltunova A.B., Bepalova E.Y., Petkov A.V., Pristavka F.A., Spysarenko S.P., Malysheva T.A.

Development of infective endocarditis initiates a complex immunological response of the organism changing in time: the prevalence of pro- and anti-inflammatory mechanisms at the beginning is replaced by immunosuppression. A significant role in antigen presentation, cross-presentation, activation of macrophages and lymphocytes play the heat shock proteins (HSP). HSP provide a link between innate and adaptive immunity. The study included 18 patients with active infective valve endocarditis operated from 01.01.2010 to 31.12.2011y. Assessment of the relationship between clinical characteristics of patients with infective endocarditis and the initial level of heat shock protein 70 kDa was performed. Patients with the presence of signs of chronic persistent infection and catabolism were characterized by high levels of heat shock proteins 70 kDa. The presence of high levels of heat shock proteins 70 kDa indicated the depression of cellular and humoral immunity. These results confirm the development of the syndrome of persistent inflammation, immunosuppression and catabolism in patients with infective endocarditis.

**Key words:** infective endocarditis, heat shock proteins 70 kDa, persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome.