

С.В. Федоров
Л.В. Глушко

ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний
університет»

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННИХ РЕАКЦІЙ У ХВОРИХ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Ключові слова: серцева
недостатність, імунітет,
лімфоцити.

Мета дослідження — оцінити характер і ступінь імунних змін при серцевої недостатності (СН) ішемічного генезу. Обстежено 389 хворих із синдромом СН II–IV функціонального класу NYHA. Імунологічне обстеження включало визначення основних і активованих популяцій та субпопуляцій лімфоцитів непрямим імунофлюоресцентним методом і рівня імуноглобулінів методом імуноферментного аналізу. При оцінці показників імунітету в хворих на СН відзначали зменшення у крові кількості CD8⁺-лімфоцитів на тлі зростання числа CD19⁺-клітин та активованих субпопуляцій лімфоцитів (CD25⁺, CD95⁺). Встановлено, що при СН наявне зменшення кількості IgA, IgG та IgM у крові, яке зростає з підвищенням функціонального класу синдрому. Прогресування СН зумовлює виражені зрушення, які можна трактувати як вторинний імунодефіцитний стан.

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) становлять найважливішу проблему сучасної системи охорони здоров'я: щорічно у світі реєструють 18 млн смертей внаслідок цієї патології (Murray C.J. et al., 2012). Серцеву недостатність (СН) розглядають як кінцеву стадію більшості захворювань серця і головну причину захворюваності та смертності. Загалом 26 млн дорослого населення планети живуть із СН, що дозволяє багатьом експертам розглядати її як глобальну пандемію (Ambrosy A.P. et al., 2014). СН є причиною 5% випадків негальної госпіталізації, 10% — загальної зайнятості ліжка у стаціонарах; на її лікування витрачається понад 2% національних витратків на охорону здоров'я (Stewart S. et al., 2002).

Роль ішемічної хвороби серця у становленні СН — беззаперечна. Проспективне обсерваційне дослідження EURObservational research programme підтвердило роль вінцевого атеросклерозу в етіології СН у 51% випадків, за даними анамнезу, у 64% — за даними коронарної ангіографії (при госпіталізації з приводу гострої СН) та у 40 і 85% випадків відповідно — в амбулаторних пацієнтів із хронічною СН (Maggioni A.P. et al., 2013).

Останні десятиріччя ознаменувалися появою досліджень щодо ролі імунної активації та системного запалення при прогресуванні СН. Кілька гіпотез намагаються описати природу імунної активації за умови наявності цього синдрому. Відповідно до однієї з теорій, катехоламіни мають здатність посилювати продукцію цитокінів у міокарді у відповідь на ушкодження чи порушення перфузії периферичних тканин. Інша пов'язує надпродукцію прозапальних цитокінів моноцитами периферичної крові у відповідь на дію ендотоксину (ліпополісахариду), який утворюється внаслідок набряку стінки кишечника (Anker S., von Haehling S., 2004).

Мета дослідження — оцінити характер і ступінь імунних змін при СН ішемічного генезу.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 389 хворих із синдромом СН II–IV функціонального класу (ФК Нью-Йоркської кардіологічної

асоціації (New York Heart Association — NYHA)) ішемічного генезу. Діагноз верифікували з використанням лабораторно-інструментальних методів відповідно до рекомендацій Європейського кардіологічного товариства (ESC, 2012; 2013). Проведення дослідження ґрунтувалося на засадах етичних принципів щодо наукових досліджень із включенням людей (Гельсінська декларація) та положень рекомендацій належної клінічної практики. Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб, репрезентативні за віком і статтю.

Імунологічне обстеження включало визначення основних і активованих популяцій та субпопуляцій лімфоцитів непрямим імунофлюоресцентним методом за допомогою моноклональних антитіл ЗАТ «Сорбент-сервіс» (Росія); визначення рівня основних класів імуноглобулінів IgG, IgA, IgM у сироватці крові — методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів реагентів «IgA, G, M» (НВЛ «Гранум», Україна).

Статистичний аналіз проводили з використанням стандартного пакета програм «Statistica for Windows 12.0» («StatSoft», «Tulsa», OK, USA). З метою перевірки розподілу стосовно норми використовували тест Шапіро — Уїлка. У разі 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 t-критерій 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 вважалася вірогідною при рівні значущості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік ($M \pm \sigma$) обстежених пацієнтів становив (68,2 \pm 11,9) року. Серед когорти хворих переважали особи чоловічої статі — 300 (77,1%) обстежених. Відповідно до критеріїв NYHA, II ФК СН був верифікований у 64 (16,5%), ФК III — у 258 (66,3%), ФК IV — у 67 (17,2%)

хворих. Середня тривалість синдрому СН в обстежених осіб становила (10,0 [5,0; 15,0]) років.

Проведені імунологічні дослідження показали певні зміни неспецифічної резистентності та адаптивної ланки імунної відповіді у хворих із синдромом СН ішемічного генезу. Загальне число CD3⁺-лімфоцитів у крові обстежених пацієнтів не відрізнялося від такого у групі практично здорових осіб: (59,36±3,65)% проти (65,48±3,59)% ($p>0,05$). Подібною була ситуація зі CD4⁺-лімфоцитами: (30,89±1,69)% — у хворих на СН та (32,41±1,67)% — у групі контролю ($p>0,05$). Водночас за умови СН зменшувалася кількість цитотоксичних/супресорних Т-лімфоцитів — на 18,1%: (16,49±0,71)% проти (20,13±1,02)% ($p<0,05$). Як наслідок відзначали зростання показника імунорегуляторного індексу в пацієнтів із СН у 1,14 раза: 1,84±0,06 проти 1,61±0,07 ($p<0,05$). У хворих на СН спостерігали зростання числа CD19⁺-лімфоцитів на 31,8% порівняно з контролем: (11,95±0,63)% проти (8,15±0,31)% ($p<0,05$). Вірогідної різниці в середніх значеннях CD16⁺-лімфоцитів у крові не було: (16,97±0,71)% — при СН, (18,71±1,28)% — у здорових осіб ($p>0,05$).

Нами встановлене вірогідне підвищення процентного вмісту активованих субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові обстежених хворих. Так, вміст CD25⁺-лімфоцитів, які експресують α -ланцюг рецептора інтерлейкіну-2, перевищував показник контрольної групи на 19,7% ($p<0,05$) — (13,11±0,51)% проти (10,53±0,49)%, а CD95⁺-клітин, які експресують FAS-рецептор і готові вступити в апоптоз, перевищував значення норми в 3,19 раза ($p<0,01$) — (10,79±0,35)% та (3,38±0,18)% відповідно.

Відомо, що поверхневий Fas-рецептор (CD95) належить до родини рецепторів фактора некрозу пухлин (ФНП) та запускає процеси апоптозу (Peter M. et al., 2007). В імунній системі CD95 та CD95L беруть участь в опосередкованій Т-лімфоцитами цитотоксичності. На периферії зрілі Т-клітини, розпізнавши антиген, елімінуються за участю Fas-рецепторів. При цьому хелперні Т-лімфоцити 1-го типу здатні лізувати клітини-мішені більш активно, ніж хелпери 2-го типу. При взаємодії CD95⁺-лімфоцитів із лігандом запускається апоптоз, який може бути пригнічений рядом факторів: продукти генів тощо (Strasser A. et al., 2009). Тому, з одного боку, зниження процентного вмісту лімфоцитів, чутливих до індукції апоптозу, може призводити до порушення елімінації активних форм цих клітин, а з іншого, — збільшення їхньої кількості зумовлює посилення загибелі імунних клітин, що спричиняє розвиток імунодефіциту.

Прогресування синдрому СН призводило до ряду імунних зрушень. Так, у хворих на СН II та III ФК загальна кількість зрілих Т-лімфоцитів у периферичній крові не відрізнялася від контрольних значень (табл. 1), а у хворих на СН IV ФК вона була на 18,0% нижчою від показника практично здорових осіб ($p<0,05$).

При СН ФК II відзначали зростання у крові CD4⁺-лімфоцитів на 15,0% порівняно з контрольною групою ($p<0,05$). Середні значення цього показника у хворих на СН ФК III не відрізнялися від контрольних значень ($p>0,05$), а в пацієнтів із СН ФК IV виявляли значне зменшення кількості цих клітин — на 21,1% порівняно з контролем ($p<0,05$).

Таблиця 1
Стан імунної системи у хворих на СН залежно від ФК

Показник (M±m)	Контроль (n=30)	ФК СН (NYHA)		
		II (n=64)	III (n=258)	IV (n=67)
CD3 ⁺ -лімфоцити, %	65,48±3,59	69,84±4,13 $p_1>0,05$	60,97±3,96 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	52,87±3,28 $p_1<0,05$ $p_2<0,05$ $p_3>0,05$
CD4 ⁺ -лімфоцити, %	32,41±1,67	38,14±1,96 $p_1<0,05$	32,75±1,89 $p_1>0,05$ $p_2<0,05$	25,58±1,54 $p_1<0,05$ $p_2<0,05$ $p_3<0,05$
CD8 ⁺ -лімфоцити, %	20,13±1,02	17,09±0,75 $p_1<0,05$	16,28±0,88 $p_1<0,05$ $p_2>0,05$	14,76±0,69 $p_1<0,01$ $p_2<0,05$ $p_3>0,05$
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,61±0,07	2,12±0,04 $p_1<0,05$	2,01±0,09 $p_1<0,05$ $p_2>0,05$	1,74±0,05 $p_1>0,05$ $p_2<0,05$ $p_3<0,05$
CD19 ⁺ -лімфоцити, %	8,15±0,31	11,42±0,61 $p_1<0,05$	15,86±0,92 $p_1<0,01$ $p_2<0,05$	6,97±0,35 $p_1<0,05$ $p_2<0,05$ $p_3<0,01$
CD16 ⁺ -лімфоцити, %	18,71±1,28	19,12±0,54 $p_1>0,05$	18,98±0,67 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	12,24±0,49 $p_1<0,05$ $p_2<0,05$ $p_3<0,05$
CD25 ⁺ -лімфоцити, %	10,53±0,49	14,48±0,41 $p_1<0,05$	16,45±0,52 $p_1<0,05$ $p_2<0,05$	6,59±0,33 $p_1<0,05$ $p_2<0,05$ $p_3<0,01$
CD95 ⁺ -лімфоцити, %	3,38±0,18	9,29±0,35 $p_1<0,01$	10,89±0,34 $p_1<0,01$ $p_2>0,05$	14,69±0,48 $p_1<0,01$ $p_2<0,01$ $p_3<0,05$

У табл. 1 і 2: p_1 — вірогідність різниці порівняно з контролем; p_2 — вірогідність різниці між показниками ФК II та III; p_3 — вірогідність різниці між показниками ФК III та IV.

З прогресуванням синдрому СН відзначали зменшення кількості CD8⁺-лімфоцитів. Вищенаведені зміни в популяційному складі Т-лімфоцитів призвели до зміни імунорегуляторного індексу, який був найвищим у хворих на СН ФК II та III ($p<0,05$). Еволюція синдрому СН зумовила збільшення кількості зрілих В-лімфоцитів у периферичній крові обстежених пацієнтів II та III ФК — на 28,6 та 48,6% відповідно ($p<0,01$). Водночас при СН IV ФК спостерігали зниження зазначених клітин — на 14,5% менше за контрольні значення ($p<0,05$).

Кількість природних кілерів у крові хворих на СН ФК II–III не відрізнялася від подібного показника у групі практично здорових осіб ($p>0,05$). Разом з тим, у когорті пацієнтів із СН ФК IV число CD16⁺-лімфоцитів зменшилося на 34,6% ($p<0,05$).

Загальна кількість активованих CD25⁺-лімфоцитів у крові хворих на СН ФК II на 27,3% перевищувала аналогічний показник у групі контролю ($p<0,05$). Вміст зазначених клітин у периферичній крові за умови III ФК зростав на 35,9% ($p<0,05$). Водночас у хворих на СН ФК IV кількість цих клітин зменшилася на 37,4% порівняно з контрольними значеннями ($p<0,05$).

З прогресуванням синдрому СН відзначали посилення експресії проапоптичного маркера (CD95⁺-лімфоцитів). Так, у пацієнтів із СН II ФК цей показник в 2,75 раза перевищував подібні у групі практично здорових осіб ($p<0,01$). У хворих із III ФК кількість CD95⁺-лімфоцитів була в 3,22 раза більшою, ніж у контролі

($p < 0,01$). У групі пацієнтів IV ФК даний показник був найвищим: в 4,35 рази перевищував контрольні значення ($p < 0,01$). Зазначені зміни в кількісному складі імунорегуляторних субпопуляцій відображають, з одного боку, аутоімунні порушення та системний запальний процес, що спостерігаються при захворюваннях, асоційованих із атеросклерозом, а з іншого, — початкові прояви процесів виснаження імунної системи, зумовлені гіпопротеїнемією та електролітними розладами.

У пацієнтів із синдромом СН IV ФК виявлені глибокі порушення у кількісному складі основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, які безумовно можна трактувати як прояви вторинного імунodefіциту.

Синдром СН характеризувався зниженням титрів імуноглобулінів основних класів у крові. Так, концентрація IgG на 16,3% була нижчою від контрольних значень — $(9,84 \pm 0,42)$ г/л проти $(11,76 \pm 0,44)$ г/л ($p < 0,05$); рівні IgA — на 19,4% — $(1,66 \pm 0,12)$ г/л проти $(2,06 \pm 0,13)$ г/л ($p < 0,05$); рівні IgM — на 17,4% — $(1,14 \pm 0,06)$ г/л проти $(1,38 \pm 0,05)$ г/л ($p < 0,05$).

У пацієнтів із СН IV ФК зазначали глибокі зміни гуморальної ланки імунної відповіді (табл. 2). Зокрема, рівень IgG у периферичній крові в 1,43 рази був нижчим за контрольні значення ($p < 0,05$), титри сироваткового IgA — в 1,91 рази ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Показники гуморальної ланки імунної відповіді у хворих на СН залежно від ФК

Показник (M±m)	Контроль (n=30)	ФК СН (NYHA)		
		II (n=64)	III (n=258)	IV (n=67)
IgG, г/л	$11,76 \pm 0,44$	$11,43 \pm 0,45$ $p_1 > 0,05$	$10,56 \pm 0,49$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$8,21 \pm 0,41$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
IgA, г/л	$2,06 \pm 0,13$	$1,79 \pm 0,12$ $p_1 > 0,05$	$1,84 \pm 0,15$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$1,08 \pm 0,23$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
IgM, г/л	$1,38 \pm 0,05$	$1,29 \pm 0,04$ $p_1 > 0,05$	$1,23 \pm 0,03$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$0,78 \pm 0,02$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$

В той час, як рівні IgM у крові обстежених хворих на СН ФК II не відрізнялися від контролю ($p > 0,05$), подальший розвиток цього синдрому зумовлював їхнє прогресивне зниження: при ФК III — в 1,12 рази ($p < 0,05$); при ФК IV — в 1,77 рази ($p < 0,01$). Зазначені зміни гуморальної ланки адаптивного імунітету можуть бути свідченням розладів функціональної активності В-лімфоцитів внаслідок гіпопротеїнемії, порушень електролітного балансу, наявних при СН.

ВИСНОВКИ

1. Синдром СН ішемічного генезу характеризується зменшенням кількості цитотоксичних/супресорних Т-лімфоцитів на тлі збільшення числа зрілих В-клітин і активованих субпопуляцій лімфоцитів.

2. Прогресування СН призводить до розвитку вторинного імунodefіцитного стану та характеризується прогресуючим зниженням рівня імуноглобулінів у крові.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Ambrosy A.P., Fonarov G.C., Butler J. et al. (2014) The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from HNF registries. *Am. Coll. Cardiol.*, 63: 1123–1133.

Anker S., von Haehling S. (2004) Inflammatory mediators in chronic heart failure. *Heart*, 90: 464–470.

Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G. et al. (2013) EURObservational research programme: regional difference and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey. *Eur. J. Heart Fail.*, 15: 808–817.

Murray C.J., Vos T., Lozano R. et al. (2010) 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. *Lancet*, 380: 2197–2223.

Peter M.E., Budd R.C., Desbarats J. et al. (2007) The CD95 receptor: apoptosis revisited. *Cell*, 129: 447–450.

Stewart S., Jenkins A., Buchan S. et al. (2002) The current cost of heart failure to the national health service in UK. *Eur. Heart Fail.*, 4: 361–371.

Strasser A., Jost P.J., Nagata S. (2009) The many roles of Fas-receptor signaling in the immune system. *Immunity*, 30: 180–192.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

С.В. Федоров, Л.В. Глушко

Резюме. Цель исследования — оценить характер и степень иммунных изменений при сердечной недостаточности (СН) ишемического генеза. Обследовано 389 больных СН II–IV функционального класса (NYHA). Иммунологическое исследование включало определение основных и активированных популяций и субпопуляций лимфоцитов непрямой иммунофлюоресцентным методом и уровня иммуноглобулинов методом иммуноферментного анализа. При оценке показателей иммунитета у больных СН отмечали уменьшение в крови количества $CD8^+$ -лимфоцитов на фоне увеличения числа $CD19^+$ -клеток и активированных субпопуляций лимфоцитов ($CD25^+$, $CD95^+$). Отмечено, что при СН уменьшается количество IgA, IgG и IgM в крови, которое возрастает по мере увеличения функционального класса синдрома. Прогрессирование СН обуславливает выраженные нарушения, которые можно расценивать как вторичное иммунодефицитное состояние.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, иммунитет, лимфоциты.

THE FEATURES OF IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE

S.V. Fedorov, L.V. Glushko

Summary. The aim of study was to evaluate of character and stage of immune changes in patients with ischemic heart failure (HF). 389 patients with HF FC II–IV (NYHA) were observed. The immunological investigation consist of detection of main and activated populations and subpopulations of lymphocytes by indirect immunofluorescent method and serum immunoglobulin's level by ELISA. In patients with ischemic HF we established of $CD8^+$ -lymphocyte count decrease and increase of $CD19^+$ -cells and activated subpopulations of lymphocytes ($CD25^+$, $CD95^+$). The decrease of serum levels of IgA, IgG and IgM were detected which was more significant at the terminal stages of this syndrome. The HF progression caused of strong disturbances which could shown as secondary immunodeficiency.

Key words: heart failure, immunity, lymphocytes.

Адреса для листування:

Федоров Сергій Валерійович

E-mail: deanery@i.ua