

В.М. Коваленко
Т.І. Гавриленко
Л.В. Якушко
Д.В. Рябенко
Н.О. Рижкова
О.А. Підгайна

ННЦ «Інститут кардіології
 ім. М.Д. Стражеска»
 АМН України, Київ

ПРОЯВИ АУТОІМУНІЗАЦІЇ ТА ЇЇ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ ФУНКЦІОНАЛЬНОЮ ЗДАТНІСТЮ МОНОНУКЛЕАРНИХ КЛІТИН У ХВОРИХ ІЗ КАРДІОМЕГАЛІЄЮ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

Ключові слова:

кардіомегалія, хронічна
 серцева недостатність,
 аутоімунізація, фактори
 імунного запалення, клітинна
 аутосенсibiliзація.

Резюме. Проведено обстеження 80 хворих із кардіомегалією різного генезу та симптомами хронічної серцевої недостатності (ХСН) ІІА–ІІБ стадії, ІІ–ІІІ функціонального класу згідно з NYHA. У 22 пацієнтів кардіомегалія та ХСН були зумовлені дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП), у 40 — хронічним дифузним міокардитом (ХМ), у 18 — ішемічною хворобою серця (ІХС). Рівні фактору некрозу пухлин (ФНП)- α , інтерлейкіну (ІЛ)-2 у супернатантах мононуклеарів крові, а також СРП та ІgЕ у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу. Визначали вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), аутоантитіл до тканин міокарда, проліферативну відповідь лімфоцитів на міокардіальні антигени (міокард, міозин), а також кисневозалежний метаболізм фагоцитуючих клітин за даними НСТ-тесту. Проведено кореляційний аналіз результатів. Нами виявлено, що тип аутоімунної реакції у обстежених визначався залежно від стадії ХСН. Встановлено, що у осіб із ІХС з ХСН ІІА стадії аутоімунна реакція здійснювалася за клітинним типом (високий відсоток аутосенсibiliзації лімфоцитів до міокардіальних антигенів); у пацієнтів із ІХС з ХСН ІІБ стадії, а також ДКМП із ХСН ІІА стадії — за гуморальним типом (високі рівні ЦІК та аутоантитіл до тканин міокарда); у групі з ДКМП та ХСН ІІБ стадії — як за клітинним, так і за гуморальним типом. При порівнянні хворих на ХМ із особами із ХСН ІІА стадії та із ХСН ІІБ стадії суттєвої різниці між імунологічними показниками не виявлено. Встановлено активацію факторів імунозапальної реакції: вірогідне підвищення секреції ФНП- α , ІЛ-2, збільшення вмісту СРП та ІgЕ. Спостерігалось посилення кисневозалежного метаболізму нейтрофільних гранулоцитів та зниження їх функціонального резерву у пацієнтів із ІХС та ХМ із ХСН ІІБ стадії. Виявлені кореляційні зв'язки між показниками аутоімунної та імунозапальної реакцій, ступенем аутосенсibiliзації лімфоцитів та метаболічної активності фагоцитуючих клітин.

ВСТУП

Дослідження останніх років виявили суттєвий вплив імунопатологічних реакцій (аутоімунних, імунозапальних, імунодепресивних тощо) на розвиток серцевої недостатності (СН). Причетність імунної системи до патогенезу СН визначається тим, що імунопатологічна реакція може не тільки проявлятися при інфекційних агресіях, але й реагує на тривалий стресовий вплив, в тому числі — ішемію, гемодинамічне перевантаження, які є причиною розвитку СН (Беленков Ю.Н. і соавт., 2000; Civatte M. et al., 2005). СН ускладнює перебіг як коронарогенних — ішемічна хвороба серця (ІХС), так і некоронарогенних захворювань, зокрема дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП), хронічного дифузного міокардиту (ХМ). Доведено, що одним із провідних патогенетичних факторів формування та прогресування цих захворювань є порушення у імунній сис-

темі і, зокрема розвиток аутоімунізації, що може бути пусковим механізмом для активації імунозапальної реакції (Caforio A.L.P., 1994; Goldman J.H. et al., 1995a; Grundtman C. et al., 2007; Tournadre A. et al., 2008). Аутоімунна реакція, зумовлена антигенами власних тканин, супроводжується появою сенсibiliзованих лімфоцитів (Лф), які відповідають при контакті з антигеном різними клітинними реакціями — бластоутворенням, цитолітичним ефектом тощо, а також аутоантитіл (ААТ) до тканин міокарда, судин та ін. (Чернушенко К.Ф., 2008). Крім того, широко дискутується питання трансформації ХМ у ДКМП (Fujioka S. et al., 2000; Liu P.P. et al., 2001; Коваленко В.Н. і соавт., 2007). Показано, що більше ніж у 50% хворих ДКМП розвивається внаслідок перенесеного ХМ і існує припущення, що обидва захворювання є різними стадіями одного патологічного процесу. При цьому пріоритетність значен-

ня патогенетичних механізмів може змінюватися залежно від стадії. Відомо, що специфічність етіологічного фактора найчастіше має значення лише в гострій стадії, а безпосередньо процесів запалення — майже на всіх стадіях процесу. При цьому клінічні прояви та перебіг міокардиту можуть бути значною мірою зумовлені імунopatологічними реакціями (аутоімунними, гіперреактивними, імунодепресивними та ін.) і практично не пов'язаними із конкретним етіологічним фактором. З експериментальних і клінічних досліджень відомо, що аутоімунна стадія може закінчитися як одужанням, так і прогресуванням кардіомегалії та симптомів хронічної серцевої недостатності (ХСН), тобто трансформацією міокардиту в ДКМП (Палеев Ф.Н. и соавт., 2002; Suber T.L. et al., 2008).

На сьогодні роль імунopatологічних реакцій у патогенезі розвитку та прогресуванні кардіомегалії різного генезу (ІХС, ДКМП, ХМ) залишається недостатньо вивченою. Дедалі більше розглядаються питання щодо значення та розвитку імунозапальної реакції, секреції та експресії прозапальних медіаторів у хворих на ДКМП, ХМ та ІХС. Але нами не виявлено робіт, в яких наведені дані про роль імунopatологічних реакцій при кардіомегалії різного генезу. У зв'язку з цим дуже важливим аспектом, на наш погляд, є вивчення аутоімунізації при кардіомегалії різного генезу та її взаємозв'язку з імунозапальною реакцією і розвитком захворювання. Крім того, в основі теорії прогресування СН важливу роль відіграють фактори, що формують системну імунозапальну реакцію і є маркерами несприятливого прогнозу та високого кардіоваскулярного ризику. Тому з'ясування особливостей імунного реагування при цих нозологіях є актуальним.

Мета роботи — дослідження особливостей стану аутоімунної реакції та її зв'язок із медіаторами імунного запалення у пацієнтів із кардіомегалією та симптомами ХСН коронарогенного та некоронарогенного генезу.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 80 хворих віком від 20 до 65 років (середній вік — $44,5 \pm 1,8$ року) з кардіомегалією різного генезу та симптомами ХСН ІІА–ІІБ стадії, ІІ–ІІІ функціонального класу (ФК) згідно з NYHA (New York Heart Association/Нью Йоркська кардіологічна асоціація). Стадію ХСН та ФК визначали відповідно до «Рекомендацій з діагностики, лікування та профілактики серцевої недостатності у дорослих» Української асоціації кардіологів (Воронков Л.Г. та співавт., 2006).

У 22 хворих ХСН та кардіомегалія були зумовлені ДКМП (група ДКМП), у 18 пацієнтів — ІХС (у більшості — перенесений інфаркт міокарда) (група ІХС), у 40 хворих — ХМ (група ХМ). Групу контролю становили 28 практично здорових донорів.

Матеріалом імунологічних досліджень була периферична кров, яку брали натще. Дослідження обов'язково проводили після стабілізації клінічного стану хворих за допомогою інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, петльових і тіа-

зидних діуретиків, у деяких хворих застосовували дигоксин або аміодарон.

Визначали:

1) функціональну здатність Лф за інтенсивністю їх проліферативної відповіді на мітоген фітогемагглютинін (ФГА) та сенсibiliзацію Лф у відповідь на антигени до тканин здорового міокарда і білка міозину в реакції бласттрансформації (РБТЛ) (Стефани Д.Ф. и соавт., 1996);

2) рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) за методом M. Digeon та співавторів (1977);

3) продукцію цитокінів визначали шляхом дослідження спонтанного синтезу мононуклеарними клітинами (МНК) периферичної крові фактора некрозу пухлин (ФНП)- α , інтерлейкіну (ІЛ)-2 методом імуноферментного аналізу. Виділені на градієнті щільності $1,078 \text{ г/см}^3$ МНК у концентрації $1,0 \cdot 10^6$ кл/мл підлягали інкубації протягом 24 год при температурі 37°C . Після інкубації клітини центрифугували, збирали супернатант і зберігали до тестування при температурі -20°C . Для визначення вмісту ФНП- α у супернатантах використовували імуноферментні тест-системи фірми «ProCep» (Санкт-Петербург, Росія), ІЛ-2 — «BIOSOURCE» (США).

4) рівень С-реактивного протеїну (СРП) в сироватці крові визначали за допомогою імуноферментної тест-системи «Diagnostic Automation Inc.» (Канада);

5) рівень ІgЕ визначали в сироватці крові методом ІФА з використанням тест-системи «Хема» (Росія);

6) рівень ААТ проти антигенів водно-сольового екстракту здорового міокарда визначали за допомогою реакції споживання комплекменту за методикою Кондрашової (Чернушенко Е.Ф., 1985);

7) у ролі антигену використовували білок міозин, отриманий з міокарда шлуночків практично здорової людини, яка загинула внаслідок травми. Виділення міозину, контроль чистоти препаратів та визначення концентрації білка проводили в Інституті молекулярної біології та генетики НАН України за методикою В.І. Бобик та співавторів (1993).

8) метаболічну активність нейтрофільних гранулоцитів (Нф) та моноцитів (Мц) оцінювали за даними тесту редукції нітросинього тетразолію (НСТ-тест) (Park B. et al., 1988). За різницею між показниками спонтанного та індукованого пірогеналом ($1,25 \text{ мкг/мл}$) НСТ-тестів визначали резервні можливості клітин.

При статистичній обробці результатів використовували програму «Microsoft Excel». Для оцінки ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак використовували коефіцієнт вибіркової кореляції Пірсона (r). Вірогідність відмінностей розраховували за критерієм Ст'юдента (t).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні пацієнтів із коронарогенними та некоронарогенними захворюваннями серця встановлено зміни як з боку клітинної, так і гуморальної ланки імунітету, а також активності регуляторних факторів — цитокінів (табл. 1).

У загальній групі хворих із кардіомегалією різного генезу виявлено високий рівень ЦІК та вміст ААТ до тканин здорового міокарда. Також встановлено високу сенсibilізацію Лф до специфічних міокардiальних антигенів. У обстежених хворих спостерігалось достовірне підвищення маркерів, які характеризують розвиток імунзапальної реакції. При порівнянні з групою контролю виявлено високу продукцію МНК ФНП-α (у 4 рази), ІЛ-2 (у 2 рази). Рівень СРП у сироватці крові перевищував такий показник контрольної групи більше ніж у 5 разів, а рівень ІgЕ — на 306%. Нам вдалося встановити взаємозв'язок між факторами, що формують аутоімунну та імунзапальну реакції. В загальній групі хворих із кардіомегалією встановлено достовірний (p<0,05) взаємозв'язок між вмістом ЦІК та рівнем ААТ до тканин міокарда (r=0,37). Одночасно була встановлена позитивна кореляція між ЦІК та маркером системного запалення — СРП (r=0,30), а також із рівнем прозапального ФНП-α (r=0,31). При вивченні функціональної активності фагоцитуючих клітин (Нф, Мц) за даними НСТ-тесту в загальній групі обстежених виявлено активацію внутрішньоклітинного кисневозалежного метаболізму в Нф із низькими резервними можливостями. Інша картина спостерігається у функціонуванні Мц крові, в яких показники спонтанного НСТ-тесту визначалися на нижчій межі фізіологічних коливань. У цих хворих виявлено позитивну кореляцію між показниками метаболічної активності Мц та Нф (r=0,30).

Таблиця 1
Показники стану імунітету в загальній групі хворих із кардіомегалією різного генезу (M±m)

Показник	Група контролю (n=28)	Загальна група (n=80)
ЦІК, ум. од.	65,8±2,5	105,1±16,1*
ААТ Мк, ум. од.	1,8±0,6	14,9±0,6*
РБТЛ ФГА, %	51,6±1,7	45,3±0,8*
РБТЛ Мк, %	1,3±0,1	5,1±0,4*
РБТЛ Мн, %	1,1±0,1	3,0±0,3*
СРП, мг/л	1,1±0,2	5,9±0,6*
ФНП-α, пг/мл	43,8±7,3	175,3±29,6*
ІЛ-2, пг/мл	2,2±0,3	4,6±0,9*
ІgЕ, МЕ/мл	51,3±5,9	156,0±12,9*
НСТ Нф, %	36,9±1,4	46,8±1,1*
РМ Нф, %	33,1±3,4	21,0±1,6*
НСТ Мц, %	11,1±0,6	9,7±0,4
РМ Мц, %	42,6±4,8	36,0±2,4

У табл. 1–5: *p<0,05 порівняно з донорами.

При більш детальному аналізі отриманих результатів в подальшому всіх обстежених пацієнтів із кардіомегалією розподілили на групи залежно від різного генезу (ІХС, ДКМП, ХМ) та стадії ХСН (табл. 2).

Так, у загальній групі осіб із ІХС результати проведеного дослідження виявили зміни тих показників, які характеризують розвиток аутоімунної реакції. А саме — значну сенсibilізацію Лф до білка міозину, яка залежала від сенсibilізації цих клітин до тканин міокарда (r=0,50; p<0,05). Водночас визначено пряму кореляцію між здатністю МНК периферичної крові секретувати ФНП-α із сенсibilізованими Лф (r=0,40; p<0,05). Також у цій групі хворих спостерігалась активна аутоімунна реакція гуморального типу: значно підвищений рівень ААТ до тканин міокарда та ЦІК порівняно з контролем. Крім того, ці фактори знаходились у прямому взаємозв'язку з медіаторами

ми імунного запалення: з СРП, ІgЕ та ІЛ-2 (r=0,40; r=0,35; r=0,40 відповідно).

Після розподілу пацієнтів з ІХС на підгрупи залежно від стадії ХСН було виявлено, що у осіб із ІХС з ХСН ІІА стадії превалює аутоімунна реакція за клітинним типом, про що свідчить підвищена сенсibilізація імункомпетентних клітин до тканин міокарда. А у пацієнтів із ІХС з ХСН ІІБ стадії, навпаки — високі рівні ЦІК та підвищені титри ААТ свідчать про те, що ця аутоімунна реакція відбувається за гуморальним типом, в той час як аутоімунізація Лф, їх здатність відповідати бластоутворенням на специфічні антигени — виснажена.

Таблиця 2

Показники аутоімунної реакції у хворих із кардіомегалією різного генезу залежно від стадії ХСН (M±m)

Група	ЦІК, ум. од.	ААТ Мк, ум. од.	РБТЛ, %		
			до ФГА	до Мк	до Мн
Донори (n=28)	65,8±2,5	1,8±0,6	51,6±1,7	1,3±0,1	1,1±0,1
ІХС (n=18):	129,6±13,9*	15,0±1,2*	44,4±2,1*	5,1±0,9*	2,4±0,5*
- ХСН ІІА ст. (n=12)	95,7±6,6*	14,2±1,5*	45,9±2,3*	6,2±1,0*	2,8±0,7*
- ХСН ІІБ ст. (n=6)	177,0±15,0*#	16,7±2,1*	41,3±4,1*	3,0±1,5*	1,5±0,6
ДКМП (n=22):	111,0±13,2*	15,2±1,3*	46,8±1,5*	5,7±0,9*	3,3±0,5*
- ХСН ІІА ст. (n=10)	97,1±10,9*	16,0±2,2*	45,0±2,5*	5,1±1,2*	1,7±0,5
- ХСН ІІБ ст. (n=12)	123,1±22,9*	14,5±1,6*	48,5±1,7	6,2±1,4*	4,9±0,6*#
ХМ (n=40):	90,4±5,4*	14,3±0,9*	45,0±1,1*	4,7±0,5*	3,2±0,4*
- ХСН ІІА ст. (n=32)	94,8±5,7*	14,7±1,1*	45,3±1,2*	4,7±0,5*	3,2±0,6*
- ХСН ІІБ ст. (n=8)	70,0±13,1	12,5±1,6*	43,5±1,2*	4,9±1,6*	3,0±0,5*

У табл. 2 і 3: #p<0,05 між групами хворих із ХСН ІІА стадії та ХСН ІІБ стадії.

У хворих із ДКМП з кардіомегалією також була встановлена активна аутоімунна реакція, яка розвивалась у двох напрямках: за клітинним та гуморальним типом. Вона характеризувалась підвищеною сенсibilізацією Лф до антигенів із тканин міокарда та білка міозину, а також високими рівнями ЦІК, титру ААТ до тканин міокарда, що були стимулюючими факторами у розвитку імунзапальної реакції (табл. 2). Про це свідчить взаємозв'язок між розвитком аутоімунної та імунзапальної реакцій за встановленою нами позитивною кореляцією між вмістом ЦІК та рівнем ФНП-α у супернатантах МНК периферичної крові (r=0,50; p<0,05) у хворих із ДКМП. Також виявлено кореляційний взаємозв'язок між здатністю Лф до бластоутворення на антиген до тканин міокарда з рівнем ІЛ-2 (r=0,34; p<0,05), який здатен регулювати стимуляцію проліферації та диференціювання всіх Т-клітин.

При порівнянні отриманих результатів у групі ДКМП з ХСН ІІА стадії та ХСН ІІБ стадії було встановлено, що у хворих ДКМП із ХСН ІІА стадії аутоімунна реакція відбувалася переважно за гуморальним типом, а у пацієнтів групи ДКМП із ХСН ІІБ стадії — як за гуморальним, так і за клітинним типом. Як свідчать дані (див. табл. 2), у хворих із ХСН ІІБ стадії виявлено більш виражену проліферативну здатність клітин до специфічних антигенів тканин міокарда та білка міозину, ніж у хворих із ХСН ІІА стадії на 120 та 280% відповідно.

При цьому вірогідні відмінності мали місце не тільки при порівнянні з групою здорових донорів, але й відносно хворих ДКМП із ХСН ІІА стадії. Спостерігалось підвищення рівня ЦІК у пацієнтів із ХСН ІІБ стадії в 1,3 раза порівняно з групою хворих ДКМП ХСН ІІА стадії та в 1,9 раза — з групою контролю.

У загальній групі хворих з діагнозом ХМ (див. табл. 2) при аналізі середньостатистичних даних визначено достовірно високі рівні ЦІК та ААТ при порівнянні з групою контролю. Встановлена значна сенсibilізація Лф до тканин міокарда. Вірогідні кореляційні зв'язки виявлено між відсотком РБТЛ на антиген до тканин міокарда та з міозином ($r=0,33$), а також між вмістом ЦІК із титром ААТ до тканин міокарда ($r=0,60$), з рівнями СРБ ($r=0,44$) та ФНП- α ($r=0,30$). При проведенні порівняльного аналізу інших імунологічних результатів, отриманих у хворих на ХМ залежно від стадії ХСН (ІІА та ІІБ стадії), суттєвих відмінностей не встановлено.

Таким чином, у процесі дослідження хворих із кардіомегалією різного генезу (ІХС, ДКМП, ХМ) виявлено ознаки аутоімунізації, яка здійснювалась як за клітинним (високий рівень сенсibilізації Лф до специфічних антигенів — тканини міокарда та білок міозин), так і за гуморальним типом (високі рівні в сироватці крові ААТ до тканин міокарда та ЦІК).

У зв'язку із значною та важливою роллю Лф, Нф та Мц/макрофагів у реалізації імунного запалення викликає інтерес вивчення функціонально-метаболических параметрів продукції цитокінів та стану біоцидності цих клітин у обстежених хворих. Цей інтерес ґрунтується на існуючому зв'язку між метаболічними процесами в міокарді та Мц крові. Однією з основних функцій Мц є здатність виробляти перекис водню та кисневих радикалів, які відіграють важливу роль у кисневозалежних механізмах бактеріцидності. Відомо, що на показники функціональної активності Мц та Лф суттєвий вплив чинить недостатність кровообігу, тому у хворих із ДКМП у сполученні з тяжкою формою СН відзначається зниження внутрішньоклітинного кисневозалежного метаболізму (Гуревич Ф.М. і соавт., 1994).

При аналізі даних, які характеризують внутрішньоклітинний кисневозалежний метаболізм фагоцитуючих клітин у хворих із кардіомегалією різного генезу встановлено вірогідне зниження метаболічної активності Мц у групах хворих із ІХС та ДКМП, але резервні можливості цих клітин були в межах фізіологічної норми (табл. 3).

Таблиця 3

Показники метаболічної активності фагоцитуючих клітин у хворих з кардіомегалією різного генезу залежно від стадії ХСН ($M \pm m$)

Група	НСТ-тест			
	Мц, %	РМ Мц, %	Нф, %	РМ Нф, %
Донори (n=28)	11,1±0,6	42,6±4,8	36,9±1,4	33,1±3,4
ІХС (n=18):	7,3±0,6*	45,9±3,8	45,6±2,7*	24,7±5,0
- ХСН ІІА ст. (n=12)	6,9±0,5*	48,8±4,1	40,8±2,7	32,1±7,6
- ХСН ІІБ ст. (n=6)	8,2±1,7	40,2±7,7	55,2±4,1*#	9,8±4,1*#
ДКМП (n=22):	9,2±0,6*	34,3±5,0	47,1±1,9*	20,5±3,0*
- ХСН ІІА ст. (n=10)	8,8±1,1	29,5±6,8	49,9±2,5*	17,4±4,6*
- ХСН ІІБ ст. (n=12)	9,6±1,0	38,3±7,2	44,8±2,6*	23,0±3,6*
ХМ (n=40):	10,9±0,7	35,2±0,9	47,2±1,5*	19,6±1,4*
- ХСН ІІА ст. (n=32)	11,1±0,8	32,3±3,7	46,3±1,9*	21,3±1,4*
- ХСН ІІБ ст. (n=8)	10,1±1,9	33,3±9,8	50,6±2,2*	13,0±4,1*

За даними НСТ-тесту в обстежених пацієнтів спостерігалась активація Нф із низькими резервними можливостями. У пацієнтів із ІХС рівень метаболічної активності Нф позитивно корелював із рівнем ІgЕ ($r=0,48$; $p<0,05$), тоді як метаболічна активність Мц знаходилась у зворотному взаємозв'язку з ІgЕ ($r=-0,30$; $p<0,05$), що свідчить про незалежне від ступеня алергізації функціонування Нф та Мц крові у пацієнтів із ІХС. Функціональна здатність Мц крові у всіх обстежених хворих з кардіомегалією, крім пацієнтів із ІХС з ХСН ІІА стадії, була в межах фізіологічної норми і не залежала ні від генезу, ні від стадії ХСН.

Значна увага надається вивченню продукції цитокінів, які є ключовими факторами, що індукують запальну реакцію та гострофазову відповідь організму. До групи цитокінів відносяться ІЛ, інтерферони, хемокіни, ФНП та ін. Вони регулюють взаємозв'язок між імунною, ендокринною, нервовою системами і здатні впливати на реактогенні властивості клітин як позитивного, так і негативного характеру. Гіперпродукція цитокінів веде до розвитку системного запалення і може бути причиною розвитку патологічних станів (Дем'янов Ф.В. і соавт., 2003; Гавриленко Т.І. і соавт., 2005; Воробьев А.А. і соавт., 2006).

Дуже важливим для встановлення значущості імунзапальної реакції у хворих із ХСН різного генезу є ІЛ-2, який ще в 1965 р. був ідентифікований та описаний на молекулярному рівні. Спочатку його називали фактором росту Лф, оскільки він мав здатність довго підтримувати проліферацію Лф. І тільки після прийняття у 1979 р. на погоджувальній конференції у Швейцарії для позначення молекул, що передають інформацію між лейкоцитами, цей термін був змінений на ІЛ-2.

Індукторами синтезу ІЛ-2 можуть виступати модифіковані ліпопротеїди, які накопичуються в судинній стінці, бактерії та віруси, що осідають на ендотелії, змінені ендотеліальні клітини тощо (Симбирцев А.С., 1998; Мазуров В.І. і соавт., 2001). ІЛ-2 сприяє проліферації Т-клітин, активує ефекторні кілерні клітини (шляхом посилення продукції γ -інтерферону), посилює клітинну цитотоксичність, синтез цитокінів ІЛ-1 та -6, ФНП- α . ІЛ-2 активує також макрофаги, посилюючи їх мікробіцидну здатність, генерацію активних форм кисню та перекисей. Синтезований В-Лф та Мц ІЛ-2 здатні пригнічувати продукцію ІgЕ, який сприяє розвитку раннього запалення. На Лф, Мц, Нф, еозинофільних гранулоцитах і тромбоцитах виявлено низькоафінні рецептори для ІgЕ, через які відбувається посилення секреторної активності цих клітин (продукції цитокінів, ферментів, гідроксильних радикалів), що веде до розвитку та активації імунзапальної реакції (Тотлянян А.А., 1999).

Важливе значення у формуванні розвитку імунзапальної реакції надається прозапальному ФНП- α . Основна імунологічна роль його полягає у стимуляції проліферації Т- та В-Лф, індукції секреції ІЛ-2 та γ -інтерферону, посиленні продукції супероксидів, активації синтезу білків гострої фази. ФНП- α

може брати участь у розвитку та прогресуванні запалення, мікросудинній гіперкоагуляції, дисфункції ендотелію, ремоделюванні серця, гемодинамічних порушеннях та метаболічного виснаження при різних захворюваннях людини як інфекційного, так і неінфекційного походження (Sharma R. et al., 2000; Гуревич М.А., 2005).

Деякі прозапальні цитокіни, перш за все ІЛ-6, а також ІЛ-1, ФНП-α та ін., здатні стимулювати продукцію СРП, який є найбільш чутливим та об'єктивним маркером запального процесу (Фрейдлин І.С., Назаров П.Г., 1999). СРП може підвищувати активність Мц/макрофагів, Лф та Нф, а також виконує захисну функцію, блокуючи продукцію медіаторів запалення за рахунок зв'язування фосфоліпідів мембран (Liuzzo G. et al., 2001).

З наведених у табл. 4 даних видно, що у пацієнтів із ІХС, ДКМП, ХМ з кардіомегалією визначені зміни показників імунітету, що характеризують імунозапальну реакцію, які відрізнялися від групи практично здорових осіб достовірно високими рівнями біологічно активних маркерів. Група пацієнтів із ІХС характеризувалася найбільш високим рівнем ІgЕ та ФНП-α. Після проведення кореляційного аналізу нам вдалося встановити взаємозв'язки між показниками розвитку аутоімунної та імунозапальної реакцій. Про це свідчить виявлена позитивна кореляція між рівнем СРБ з ІgЕ (r=0,30) та з ІЛ-2 (r=0,44), а також вмістом ААТ до тканин міокарда з рівнем ФНП-α (r=0,32).

Таблиця 4

Показники імунозапальної реакції в загальних групах у хворих із кардіомегалією різного генезу (M±m)

Показник	Донори (n=28)	Хворі на ІХС (n=18)	Хворі на ДКМП (n=22)	Хворі на ХМ (n=40)
ІgЕ, МО/мл	51,3±5,9	190,3±18,0*	148,1±34,8*	144,6±24,9*
ІЛ-2, пг/мл	2,2±0,3	3,3±0,3*	4,8±1,1*	5,0±0,6**
ФНП-α, пг/мл	43,8±7,3	204,7±72,3*	195,5±47,3*	151,3±38,0*
СРП, мг/л	1,1±0,2	6,9±1,2*	7,2±1,3*	4,8±0,6*

*p<0,05 між групами хворих на ХМ та ІХС.

У пацієнтів із ДКМП виявлено більш високі значення СРП. Встановлено кореляційний зв'язок між ФНП-α та метаболічною активністю Мц (r=0,66), які є основними продуцентами цього цитокіну.

У хворих на ХМ спостерігалася висока секреція МНК периферичної крові рівня ІЛ-2, який достовірно відрізнявся як від контрольної групи (в 2,2 раза), так і від осіб із ІХС (в 1,5 раза). При проведенні кореляційного аналізу встановлено негативну кореляцію між вмістом ІЛ-2 та рівнем ЦІК (r=-0,40; p<0,05).

Більш детальний аналіз отриманих результатів показав, що активація імунозапальної реакції залежала від стадії ХСН, яка супроводжує ІХС, ДКМП та ХМ (табл. 5).

У пацієнтів із ІХС, ДКМП із кардіомегалією з більш тяжким перебігом патологічного процесу (ХСН ІІБ стадії) спостерігається значно підвищений рівень медіаторів запалення (ІgЕ, ІЛ-2, СРП) порівняно з контрольною групою та з хворими на ХСН ІІА стадії. Винятком, який важко пояснити, є здатність МНК секретувати ФНП-α, який був у 2–3,5 раза вищим у пацієнтів із ІХС та ХМ при ХСН ІІА стадії, ніж у хворих із ХСН ІІБ стадії.

Високий рівень спонтанної секреції ІЛ-2 може свідчити про напруженість імунітету і водночас розглядатися як захисний механізм, спрямований на підтримку активації природних кілерів, тому що саме цей цитокін разом з іншими (ФНП-α) виділяється на ранній фазі імунної відповіді і спроможний активувати фагоцитарні клітини у тканинах, забезпечуючи тим самим «природжену резистентність» в той період, коли ще тільки починає розвиватися специфічний Т-клітинний імунітет (Мейл Д. и соавт., 2007). У пацієнтів із ДКМП із ХСН ІІБ стадії відмічається активація системного запалення, про що свідчить високий рівень СРП, який може сприяти переключенню імунної відповіді з гуморальної на клітинну, а це, в свою чергу, призводить до посилення синтезу прозапального ФНП-α.

Таким чином, виявлені зміни імунного статусу показали, що у хворих із кардіомегалією різного генезу відбуваються порушення імунологічної реактивності з розвитком аутоімунної та імунозапальної реакцій. Встановлена гіперсекреція МНК медіаторів запалення може призвести до ушкодження судин мікроциркуляторного русла серцевого м'яза, розвитку гіпоксії та ушкодження кардіоміоцитів з утворенням мікронекрозів, що, в свою чергу, посилює міокардальну дисфункцію (Maisch В. et al., 2000).

ВИСНОВКИ

В останні роки спостерігається зростання поширеності некоронарогенних (ДКМП та ХМ) (Коваленко В.М. и соавт., 2002; 2007), а також коронарогенних (ІХС) (Амосова Е.Н., 1997; 2008) захворювань. ДКМП, ХМ, ІХС можуть бути ускладнені розвитком ХСН, яка останніми роками розглядається не тільки як синдром із визначеними дисциркуляторними та нейрогуморальними порушеннями, але й як імунопатологічний процес (Визир А.Д. и соавт., 2000; Воронков Л.Г., 2001). Прогресуюче ремоделювання серця, порушення гемоциркуляції та, як наслідок, вихід у циркуляцію широкого спектра антигенів є важливим фактором, який сприяє розвитку та персистенції імунозапальних та аутоімунних реакцій.

Довгий час аутоімунні процеси зв'язували головним чином із наявністю ААТ. Однак імунна відповідь на будь-який антиген не може бути одно-

Таблиця 5

Показники імунозапальної реакції у хворих із кардіомегалією різного генезу залежно від стадії ХСН (M±m)

Показник	Донори (n=28)	ІХС (n=18)		ДКМП (n=22)		ХМ (n=40)	
		ХСН ІІА ст. (n=12)	ХСН ІІБ ст. (n=6)	ХСН ІІА ст. (n=10)	ХСН ІІБ ст. (n=12)	ХСН ІІА ст. (n=32)	ХСН ІІБ ст. (n=8)
ІgЕ, МО/мл	51,3±5,9	139,3±46,3	292,3±98,8*	128,3±45,1	164,6±51,0*	143,9±27,1*	147,4±67,5
ІЛ-2, пг/мл	2,2±0,3	3,1±0,4	3,7±0,6*	3,7±0,7*	5,9±1,9*	5,3±0,7*	4,1±1,1*
ФНП-α, пг/мл	43,8±7,3	269,2±104,0*	75,6±24,4	182,0±84,0	206,8±106,4	169,0±46,7*	80,4±26,7
СРП, мг/л	1,1±0,2	5,9±1,4*	8,9±2,0*	6,3±1,7*	8,0±1,9*	4,9±0,7*	4,5±1,6*

бічною — лише гуморальною чи лише клітинною. В останні роки показано, що поряд з утворенням ААТ з'являються й сенсibilізовані лімфоїдні клітини, формується підвищена чутливість уповільненого типу (Залесский В.Н., Гавриленко Т.І., 2008; Чернушенко Е.Ф., 2008).

На думку дослідників у патогенезі розвитку аутоімунного процесу роль сенсibilізованих Лф більш істотна, ніж ААТ. Лф можуть здійснювати алергічні реакції уповільненого типу, і механізм ушкодження тканин при аутоімунізації аналогічний механізму їхнього ушкодження при трансплантаційному імунітеті (Чернушенко Е.Ф., 2007). Мішенню впливу сенсibilізованих Лф можуть бути клітини різних органів, зокрема серця і судин. Доказом є також експериментальні дослідження, які підтвердили можливість переносу аутоімунізації сенсibilізованими клітинами, а не сироваткою крові (Holt P.G. et al., 2005; Molnar I., 2007; Suber T.L. et al., 2008). Це свідчить про провідну роль клітинних механізмів у формуванні аутоімунізації.

Тому нами проведено дослідження та виявлено здатність Лф до бластоутворення у відповідь на міокардіальні антигени у хворих із кардіомегалією різного генезу. Встановлено, що в загальній групі хворих спостерігався високий відсоток сенсibilізованих клітин до тканин міокарда та білка міозину. При цьому у хворих із кардіомегалією при ДКМП виявлено більш виражену проліферативну здатність Лф до антигенів, яка по мірі прогресування патологічного процесу (ХСН ІІБ стадії) значно підвищувалася. Це є ознакою того, що перебіг цієї аутоімунної реакції відбувається за клітинним типом.

Нами не виявлено робіт щодо вивчення рівня сенсibilізації Лф до білка міозину у хворих із кардіомегалією. У клінічних та експериментальних роботах останнього десятиріччя було надано увагу вивченню тільки вмісту ААТ до кардіального міозину, який вважають одним із потенційних патогенетичних аутоантигенів при ДКМП, а виявлення гуморальної відповіді саме на цей білок розглядалося як підтвердження органоспецифічності аутоімунних реакцій (Neumann D. et al., 1992; Caforio A.L.P., 1994; 2001).

В. Lauer та співавтори (1995) та J.N. Goldman та співавтори (1995b) у своїх дослідженнях виявляли антиміозинові антитіла у хворих із міокардитом та ДКМП. Встановлено, що в сироватці крові ААТ до міозину визначались у 48,4% обстежених з міокардитом, та у 24,4% хворих із ДКМП. У пацієнтів із коронарогенним генезом (ІХС) антиміозинові антитіла визначались лише у 4,4% обстежених. Л.Л. Сидорик та співавтори (1999), а також Д.В. Рябенко та співавтори (2000) підтвердили важливу роль гуморальних аутоімунних реакцій у виникненні ДКМП. Виявлено широкий спектр циркулюючих антитіл до різних міокардіальних антигенів, в тому числі — до білка міозину.

Наші дослідження, спрямовані на вивчення ААТ до тканин міокарда у хворих із кардіомегалією різного генезу (ІХС, ДКМП, ХМ), виявили ознаки активної аутоімунної реакції, яка здійснювалася не тільки за клітинним (високий рівень сенсibilізації Лф

до специфічних антигенів — тканини міокарда та білок міозин), а й за гуморальним типом (високі рівні в сироватці крові ЦІК та ААТ до тканин міокарда). Крім того, прояви аутоімунізації залежали від стадії ХСН. Так, у хворих із коронарогенним генезом ХСН при ІІА стадії превалювала аутоімунна реакція, перебіг якої проходив за клітинним типом, а при ІІБ стадії — за клітинним та гуморальним типом. У хворих на ДКМП із ХСН ІІА стадії аутоімунна реакція здійснювалася переважно за гуморальним типом, а при ХСН ІІБ стадії — як за гуморальним, так і за клітинним типом, що свідчить про двобічний вплив аутоімунізації, опосередкованої сенсibilізованими Лф та ААТ, на тяжкість перебігу захворювань. У групі хворих із міокардитом суттєвих відмінностей у проявах аутоімунної реакції залежної від стадії ХСН не встановлено.

У роботах останніх років показано, що розвиток аутоімунізації може бути пусковим механізмом для активації імунозапальної реакції, опосередкованою функціональною здатністю фагоцитуючих клітин та цитокинами, які вони секретують у осіб із коронарогенними та некоронарогенними захворюваннями. Відмічено підвищення вмісту в крові цих пацієнтів прозапальних цитокинів (ІЛ-1; -2; -6 та -8, ФНП- α та ін.), які вважаються відповідальними за індукцію апоптозу кардіоміоцитів, розвиток кахексії, дисфункції ендотелію, ремоделювання серця (McTiernan C.F. et al., 2000; Lee W.L. et al., 2003; Nathan C., 2006; Cascão R. et al., 2009).

У наших дослідженнях встановлено, що у хворих із кардіомегалією різного генезу після стабілізації їх клінічного стану все ще залишаються прояви активної імунозапальної реакції за рахунок значної секреції МНК прозапальних ФНП- α та ІЛ-2, метаболічної активності Нф та медіаторів системного запалення, що призводить до дисфункції ендотелію та спазму коронарних судин, викликає зниження скоротної здатності міокарда та ініціює апоптоз кардіоміоцитів.

Крім того, нами встановлені особливості у проявах гіперреакції імунної системи в групах пацієнтів із кардіомегалією при ІХС та ДКМП. Виявлено високу секрецію МНК ІЛ-2 та ФНП- α , активацію внутрішньоклітинного метаболізму Нф, а також підвищення рівнів СРП та ІgЕ при ХСН ІІБ стадії. Підвищення цих факторів при зростанні стадії процесу може бути наслідком безпосередньої їх участі в розвитку ХСН (Волков В.И. и соавт., 2006). Тоді як при ХМ розвиток імунозапальної реакції спостерігався на більш ранній стадії ХСН та не залежав від прогресування СН, тобто початкове підвищення секреції цитокинів МНК, метаболічної активності Нф крові та маркерів системного запалення може бути пов'язане безпосередньо з патогенезом ХМ.

У роботах (Matsumori A., 1997; Sharma R. et al., 2000; Волков В.И. и соавт., 2006) розглядалися фактори, що індують секрецію цитокинів. Це можуть бути аутоімунні процеси, інфекційні агенти, бактеріальні ендотоксини, механічне перевантаження міокарда, оксидативний стрес, гіпоксія та ішемія міокарда, окислені ліпопротеїни низької щільності. У зв'язку з цим, визначивши прояви аутоімунної

та імунозапальної реакції, ми провели кореляційний аналіз між показниками, які характеризують ці реакції та встановили достовірний взаємозв'язок ($p < 0,05$) між прозапальним цитокином ФНП- α з кількістю сенсibiliзованих Лф до білка міозину ($r = 0,50$) та рівнем ЦІК ($r = 0,31$). Встановлено пряму кореляцію між вмістом ЦІК та кількістю ААТ до тканин міокарда ($r = 0,40$), з рівнем ІЛ-2 ($r = 0,35$) та із СРП ($r = 0,44$). Також виявлено взаємозв'язок між метаболічною активністю Нф (НСТ-тест) та рівнем ІgЕ ($r = 0,50$). Все це свідчить про взаємоіндукуючу дію факторів, які впливають на інтенсивність розвитку та формування аутоімунної та імунозапальної реакції при кардіомегалії.

ЛІТЕРАТУРА

- Амосова Е.Н.** (1997) Клиническая кардиология. Здоров'я, Київ, 704 с.
- Амосова К.М., Гавриленко Т.І., Січнава Д.Ш. та ін.** (2008) Зміни показників імунного запалення у хворих з ішемічною хворобою серця та при її поєднанні з хронічним обструктивним запаленням легень під впливом тривалого лікування метопрололом ретардом. Укр. кардіол. журн., 1: 14–20.
- Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю.** (2000) Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? Сердечная недостаточность, Т. 1, 4: 1–6.
- Бобык В.И., Веберов А.В., Рябенко Д.В. и др.** (1993) Выделение основных тканеспецифических антигенов из миокарда здоровых лиц и больных дилатационной кардиомиопатией. Биополимеры и клетка, 9: 63–65.
- Визир А.Д., Визир А.Е., Березин А.Е.** (2000) Иммунная и воспалительная активация как новая концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности (обзор литературы). Журн. АМН України, Т. 6, 2: 264–278.
- Волков В.И., Саламех Х.Н., Серик С.А.** (2002) Про- и противовоспалительные цитокины при сердечной недостаточности. Укр. кардіол. журн., 2: 42–44.
- Волков В.И., Серик С.А.** (2006) Иммуновоспалительная активация при сердечной недостаточности и возможности ее коррекции. Укр. кардіол. журн., спец. випуск: 24–29.
- Воробьев А.А.** (2006) Цитокины (интерфероны, интерлейкины и др.). В кн.: А.А. Воробьев, А.С. Быков, А.В. Караулов (ред.) Иммунология и алергология (цветной атлас): учебное пособие для студентов медицинских вузов. Практическая медицина, Москва, с. 50–57.
- Воронков Л.Г.** (2001) Хроническая сердечная недостаточность как иммунопатологический и дисметаболический синдром. Укр. тер. журн., 1: 17–20.
- Воронков Л.Г., Амосова К.М., Багрий А.Е. та ін.; Робоча група Української асоціації кардіологів** (2006) Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих. Укр. кардіол. журн., 4: 114–121.
- Гавриленко Т.И., Корнилина Е.М., Якушко Л.В., Ткач Н.А.** (2005) Особенности функционального состояния мононуклеаров периферической крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. Иммунология и алергология, 2: 38–41.
- Гуревич А.М., Саламех Х.Н., Мазурец А.Ф. и др.** (1994) Клиническая оценка функционально-метаболических параметров лимфоцитов крови при некоронарогенных заболеваниях миокарда. Кардиология, 9: 55–58.
- Гуревич М.А.** (2005) Дилатационная кардиомиопатия и сердечная недостаточность. Клин. медицина, 9: 4–9.
- Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С.** (2003) Диагностическая ценность исследования цитокинов в клинической практике. Цитокины и воспаление, Т. 2, 3: 20–35.
- Залесский В.Н., Гавриленко Т.И.** (2008) Аутоиммунные и иммуновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриенто-профилактика и терапия: Монография. Віпол, Киев, 592 с.
- Коваленко В.Н., Рябенко Д.В.** (2002) Современные аспекты некоронарогенных болезней миокарда (XXIII конгресс Европейского общества кардиологов). Укр. кардіол. журн., 1: 112–115.
- Коваленко В.Н., Рябенко Д.В.** (2007) Миокардит: вопросы этиопатогенеза, диагностические критерии и обоснования лечения в зависимости от особенностей течения заболевания. Укр. кардіол. журн., 5: 67–72.
- Мазуров В.И., Столов С.В., Линецкая Н.Э. и др.** (2001) Содержание провоспалительных цитокинов интерлейкина-2, интерлейкина-8 и растворимого рецептора интерлейкина-2 в крови у больных ишемической болезнью сердца различных вариантов. Тер. архив, 12: 14–17.
- Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.В., Ройт А.** (2007) Иммунология (Пер. с англ.). Логосфера, Москва, 556 с.
- Палеев Ф.Н., Котова А.А., Сучков С.В., Палеев Н.Р.** (2002) Аутоиммунные миокардиты: современные аспекты иммунопатогенеза. Вест. РАМН, 12: 52–56.
- Рябенко Д.В., Сидорик Л.Л., Федоркова О.М. и др.** (2000) Иммунная реактивность по отношению к миокардиальным регуляторным белкам при дилатационной кардиомиопатии. Укр. кардіол. журн., 3: 43–45.
- Сидорик Л.Л., Рябенко Д.В., Бобык Д.В. и др.** (1999) Иммунологический ответ на некоторые внутриклеточные антигены у больных с дилатационной кардиомиопатией. Укр. кардіол. журн., 1: 46–51.
- Симбирцев А.С.** (1998) Интерлейкин-2 и рецепторный комплекс интерлейкина-2 в регуляции иммунитета. Иммунология, 6: 3–8.
- Стефани Д.Ф., Вельтищев Ю.Е.** (1996) Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста. Медицина, Москва, 372.
- Тотолян А.А.** (1999) Иммуноглобулин Е: структура, продукция, биологические эффекты и диагностическое использование. Аллергология, 2: 4–8.
- Фрейдлин И.С., Назаров П.Г.** (1999) Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков. Вест. РАМН, 5: 28–32.
- Чернушенко Е.Ф.** (1985) Методы выявления аутоиммунизации. В кн.: Е.Ф. Чернушенко (ред.) Аутоиммунные процессы и их роль в клинике внутренних болезней. Здоров'я, Киев, с. 150–151.
- Чернушенко Е.Ф.** (2007) Аутоиммунизация и ее клиническое значение. Мистецтво лікування, 6: 53–57.
- Чернушенко Е.Ф.** (2008) Аутоиммунные процессы и их клиническое значение. В кн.: Д.И. Заболотного (ред.) Молекулярная патология белка. Логос, Киев, с. 41–54.
- Saforio A.L.P.** (1994) Role of autoimmunity in dilated cardiomyopathies. Brit. Heart J., 72(Suppl.): 30–33.
- Saforio A., Mahon N., McKenna W.** (2001) Cardiac autoantibodies to myosin and other heart-specific autoantigens in myocarditis and dilated cardiomyopathy. Autoimmunity, 34: 199–204.
- Cascão R., Rosário H.S., Fonsesa J.E.** (2009) Neutrophils: warriors and commanders in immune mediated inflammatory diseases. Acta Reumatol. Port., 34(2B): 313–326.
- Civatte M., Bartoli C., Schleinitz N. et al.** (2005) Expression of the beta chemokines CCL3, CCL4, CCL5 and their receptors in idiopathic inflammatory myopathies. Neuropathol. Appl. Neurobiol., 31: 70–79.
- Digeon M., Cazer M., Riza J.** (1977) Detection of immune complexes in human sera by simplified assays with polyethyleneglycol. Immunol. Methods, 226: 497–509.
- Fujioka S., Kitaura Y., Ukimura A. et al.** (2000) Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J. Amer. Coll. Cardiology, 36: 1920–1926.
- Goldman J.H., McKenna W.J.** (1995a) Immunopathogenesis of dilated cardiomyopathies. Cur. Sci., 10: 306–311.
- Goldman J.N., Keeling P.J., Warraich R.S. et al.** (1995b) Autoimmunity of alpha myosin in a subset of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Brit. Heart J., 74(6): 598–603.
- Grundtman C., Salomonsson S., Bruton J. et al.** (2007) Immunolocalization of interleukin-1 receptors in the sarcolemma and of skeletal muscle in patients with idiopathic inflammatory myopathies. Arthritis. Rheum., 56: 674–678.
- Holt P.G., Thomas W.R.** (2005) Sensitization to airborne environmental allergens: unresolved issues. Nat. Immunol., 6(10): 957–960.

Lauer B., Padberg K., Schultheiss H.P. et al. (1995) Autoantibodies against cardiac myosin with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *J. Cardiol.*, 84(4): 301–310.

Lee W.L., Harrison R.E., Grinstein S. (2003) Phagocytosis by neutrophils. *Microbes Infect.*, 5: 1299–1306.

Liu P.P., Mason J.V. (2001) Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation*, 122(9): 1076–1082.

Liuzzo G., Collussi C., Ginnetti F. et al. (2001) C-reactive protein directly induces the activation of the transcription factor NF κ B in human monocytes: a clue to pathogenesis of acute coronary syndromes. *Europ. Heart J.*, 3: 372.

Maisch B., Portig I., Ristic A. et al. (2000) Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus. *Herz*, 25: 200–209.

Matsumori A. (1997) Molecular and immune mechanism in the pathogenesis of cardiomyopathy — role of viruses, cytokines, and nitric oxide. *Japan. Circ. J.*, 61(4): 275–291.

McTiernan C.F., Feldman A.M. (2000) The role of tumor necrosis factor alpha in the pathophysiology of congestive heart failure. *Curr. Cardiol. Rep.*, 2(3): 189–197.

Molnar I. (2007) What is the role of allergic sensitization in Graves' disease? *Orv. Hetil.*, 148(29): 1347–1352.

Nathan C. (2006) Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat. Rev. Immunol.*, 6: 173–182.

Neumann D., Lane G., Wulff S. et al. (1992) *In vivo* deposition of myosin-specific autoantibodies in the heart of mice with experimental autoimmune myocarditis. *J. Immunol.*, 148: 3806–3816.

Park B., Fikring S., Smithwick B. (1988) Infection and nitrobluetetrazolium reduction by neutrophils. *Lancet*, 2: 532–534.

Tournadre A., Miossec P. (2009) Chemokines and dendritic cells in inflammatory myopathies. *Ann. Rheum. Dis.*, 68(3): 300–304.

Sharma R., Coats A.J., Anker S.D. (2000) The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin-1. *Int. J. Cardiology*, 72(2): 175–186.

Suber T.L., Carciola-Rosen L., Rosen A. (2008) Mechanisms of disease: autoantigens as clues to the pathogenesis of myositis. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, 4: 201–209.

ПРОЯВЛЕНИЕ АУТОИММУНИЗАЦИИ И ЕЕ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СПОСОБНОСТЬЮ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ С КАРДИОМЕГАЛИЕЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

В.Н. Коваленко, Т.И. Гавриленко,
Л.В. Якушко, Д.В. Рябенко,
Н.А. Рыжкова, Е.А. Подгайна

Резюме. Проведено обследование 80 больных с кардиомегалией различного генеза и симптомами хронической сердечной недостаточности (ХСН) IIA–IIB стадии, II–III функционального класса по NYHA. У 22 пациентов кардиомегалия и ХСН были обусловлены дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), у 40 — хроническим миокардитом (ХМ), у 18 — ишемической болезнью сердца (ИБС). Уровни фактора некроза опухоли (ФНО)- α , интерлейкина (ИЛ)-2 в супернатантах мононуклеаров крови, а также СРП и IgE в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Определяли содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), аутоантител к тканям миокарда, пролиферативный ответ лимфоцитов на миокардиальные антигены (миокард, миозин), а также кислородзависимый метаболизм

фагоцитирующих клеток по данным НСТ-теста. Проведен корреляционный анализ результатов. Нами выявлено, что тип аутоиммунной реакции у обследованных определялся в зависимости от стадии ХСН. Установлено, что у лиц с ИБС с ХСН IIA стадии аутоиммунная реакция осуществлялась по клеточному типу (высокий процент аутоенсибилизации лимфоцитов на миокардиальные антигены); у пациентов ИБС с ХСН IIB стадии, а также ДКМП с ХСН IIA стадии — по гуморальному типу (высокие уровни ЦИК и аутоантител к тканям миокарда); в группе с ДКМП и ХСН IIB стадии — как по клеточному, так и по гуморальному типу. При сравнении больных ХМ с ХСН IIA стадии и с ХСН IIB стадии существенных различий между иммунологическими показателями не выявлено. Установлена активация факторов иммунновоспалительной реакции: достоверное повышение секреции ФНО- α , ИЛ-2, повышение содержания СРП и IgE. Наблюдалось усиление кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов и снижение их функционального резерва у пациентов с ИБС и ХМ с ХСН IIB стадии. Выявлены корреляционные связи между показателями аутоиммунной и иммунновоспалительной реакций, степенью аутоенсибилизации лимфоцитов и метаболической активности фагоцитирующих клеток.

Ключевые слова: кардиомегалия, хроническая сердечная недостаточность, аутоиммунизация, факторы иммунного воспаления, клеточная аутоенсибилизация.

THE MANIFESTATIONS OF AUTOIMMUNIZATION AND ITS ASSOCIATION WITH MONONUCLEAR CELLS FUNCTIONAL CAPABILITY IN PATIENTS WITH DIFFERENT GENESIS OF CARDIOMEGALY

V.M. Kovalenko, T.I. Gavrilenko,
L.V. Yakushko, D.V. Ryabenko,
N.O. Rizhkova, O.A. Podgainaya

Summary. 80 patients with different genesis of cardiomegaly and chronic heart failure (CHF) stage IIA–IIB, II–III functional class by NYHA were observed. The causes of CHF and cardiomegaly were dilated cardiomyopathy (DCM) — 22 patients, chronic myocarditis (CM) — 40 patients, ischemic heart disease (IHD) — 18 patients. Levels of TNF- α , IL-2 in supernatants of blood mononuclears and the CRP and IgE serum levels were determined by enzyme immunoassay. The levels of circulate immune complexes (CIC), autoantibody to antigen «myocard», proliferation response of lymphocytes to myocardial antigens («myocard», «myosin») and also oxygen-dependent metabolism of phagocytic cells by NBT-test were studied. The correlative analysis was carried out. It was demonstrated that the type of autoimmune reactions depends on a CHF stage. It was found that in patients with IHD and stage IIA of CHF autoimmune reactions were

realized on cell type (increase percentage of lymphocytes cell autosensibilization to myocardial antigens); in patients with IHD and stage IIB of CHF also in patients with DCM and stage IIA CHF was arranged evolution of autoimmune reactions on humoral type (a high the serum levels CIC and autoantibodies to antigen «myocard»); in patients with DCM and CHF stage IIB – both on cells type and both on humoral type. The comparison of patients with CM substantial difference between immunological indexes in patients with CHF stage IIA and IIB were not revealed. The immunoinflammatory reaction activation factors: reliable increasing of TNF- α , IL-2 production also the levels of CRP and IgE was established. It has been found intensification

of oxygen-depend neutrophils metabolism and decrease their functional reserve in patients with IHD, CM and CHF stage IIB. The correlation between the autoimmune and immunoinflammatory reactions indexes, the degree of lymphocytes autosensibilization and phagocytic cells metabolic activity of was established.

Key words: cardiomegaly, chronic heart failure, autoimmunization, of immune inflammation factors, cell autosensitization.

Адреса для листування:

Гавриленко Тетяна Іллівна
03151, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5
ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»
АМН України, відділ імунології

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Зміни щодо клінічних випробувань

Прес-служба «Щотижневика АПТЕКА»

З метою досягнення гармонізації з міжнародними правилами проведення клінічних випробувань лікарських засобів Міністерство охорони здоров'я України (далі — МОЗ) наказом від 23.09.2009 р. № 690 затвердило Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типове положення про комісії з питань етики. Цей наказ зареєстровано у Міністерстві юстиції України 29.10.2009 р. за № 1010/17026. Він набув чинності 20.11.2009 р. — з дня опублікування в «Офіційному віснику України» (№ 87).

За наказом здійснення експертизи матеріалів клінічних випробувань, а також проведення клінічного аудиту клінічного випробування лікарських засобів покладено на Державний фармакологічний центр МОЗ України.

Також визнано таким, що втратив чинність наказ МОЗ України від 13.02.2006 р. № 66 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики».

04.12.2009 р. у Верховній Раді України зареєстровано проект Закону України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України» (реєстраційний № 5410). Проект розроблено МОЗ з метою вдосконалення порядку проведення клінічних випробувань за участю неповнолітніх, обмежено дієздатних та недієздатних осіб з урахуванням норм та правил, які застосовуються у міжнародній практиці.

Законопроект передбачає внесення змін до Цивільного кодексу та Закону України «Про лікарські засоби».

З наказом МОЗ від 23.09.2009 р. № 690 «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення про комісії з питань етики» та проектом Закону України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України» (щодо проведення клінічних випробувань лікарських засобів) можна ознайомитися на сайті www.apteka.ua.

«Abbott» заплатит 190 млн дол. США за новий препарат

По матеріалам www.pangenetics.com; www.abbott.com

«Abbott Laboratories Inc.» объявила о своем решении приобрести глобальные права на новый биологический препарат для терапии хронической боли, находящийся на ранней стадии разработки. Препарат PG110 представляет собой продукт гуманизированного антитела, которое блокирует фактор роста нервных клеток. «Abbott» планирует заплатить за инновационное средство более 190 млн дол. США.

Представители «Abbott» заявляют, что в случае, если результаты I фазы клинических исследований препарата у пациентов с остеоартрозом, которая проходит в настоящее время, будут успешными, планируется проведение исследований по поводу терапии других видов боли, таких как боль при хроническом люмбаго, раке и диабетической полинейропатии.

«Roche» завершает сотрудничество с «Actelion Pharma»

По материалам www.actelion.com; www.guardian.co.uk

Швейцарский холдинг «Roche Holding AG» объявил об окончании сотрудничества с компанией «Actelion Pharmaceuticals Ltd», с которой он работал над созданием селективного агониста рецепторов S1P1 для лечения аутоиммунных заболеваний.

Данное решение «Roche» основывается на обзоре продуктового портфеля после приобретения ею «Genentech» и не связано с неблагоприятным профилем безопасности препарата, — пишет издание «The Guardian». Сэмир Девейни (Samir Devani), аналитик из «Nomura Code», считает, что для «Roche» это, вероятно всего, будет не единственной программой, которую ей придется сократить. При этом он сослался на недавнее решение «Roche» об окончании разработки онкологического препарата, над которой компания работала совместно с «Genmab A/S».

Как заявила в своем пресс-релизе «Actelion Pharma», основываясь на результатах клинического исследования IIa фазы, компания возобновит дальнейшее изучение препарата ACT-128800 при псориазе, кроме того, этот же препарат уже проходит исследование IIb фазы относительно терапии рассеянного склероза.