

УДК 616.13-004.6

СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ СОСУДИСТЫХ БАСЕЙНОВ

© Дмитрий Сергеевич Щеглов¹, Владимир Станиславович Василенко², Марина Владимировна Авдеева²

¹ СПб ГБУЗ Городская Мариинская больница. 194104, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56.

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Владимир Станиславович Василенко – д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: vasilenkovladi@yandex.ru

РЕЗЮМЕ: Обследовано 67 больных, 52 мужчины и 15 женщин с клинически и инструментально подтвержденным диагнозом ИБС стенокардия напряжения I-IV ФК (Канадское кардиологическое общество, CCS). Включенные в исследование мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту. Всем больным проведены коронарография, ангиография различных сосудистых бассейнов: брахиоцефальных артерий, брюшного отдела аорты, почечных артерий и магистральных артерий нижних конечностей. Исследованы иммунологические показатели: антиген миокарда, антитела к антигену миокарда, ЦИК и иммуноглобулины IgA, IgM, IgG. Полученные данные показали, что количество пораженных сосудистых бассейнов коррелирует с содержанием ЦИК в крови. Построено уравнение логистической регрессии, описывающее связь уровня ЦИК с общим количеством пораженных сосудистых бассейнов. У пациентов с мультифокальным атеросклерозом определяется более высокое содержание в крови иммуноглобулинов классов IgG и IgM.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атеросклероз; стенокардия клеточный и гуморальный иммунитет; иммуноглобулины.

CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS

© Dmitriy S. Shcheglov¹, Vladimir S. Vasilenko², Marina V. Avdeeva²

¹SPb GBUZ Gorodskaya Mariinskaya bol'nica. 194104, Saint-Peterburg, Litejnyj pr., 56.

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya st., 2.

Contacts: Vladimir S Vasilenko – MD, Head of Department of hospital therapy with endocrinology course. E-mail: vasilenkovladi@yandex.ru

ABSTRACT: 67 patients were observed: 52 males and 15 females with absolutely confirmed diagnosis of ischemic heart disease (IHD), angina pectoris of I-IV functional class (CCS). All of patients were comparable by age. All of patients were performed coronaroangiography, angiography of various vascular areas: brachiocephalic arteries, abdominal part of aorta, renal arteries, main arteries of low extremities. Also immunological indices were determined such as myocardial antigen, an-

ti-myocardial antibodies, circulating immune complexes (CIC), IgA, IgM, IgG. The data indicate the correlation of the number of affected areas with the blood level of CIC. It was proved by the method of logistical regression. In patients with multifocal atherosclerosis the higher blood levels of IgG and IgM also were found.

KEYWORDS: atherosclerosis; angina pectoris; cellular and humoral immunity; immunoglobulin.

ВВЕДЕНИЕ

До настоящего времени иммунологические механизмы развития и прогрессирования атеросклеротических заболеваний остаются наименее изученными [3, 5, 8]. Так в последние годы растёт количество доказательств того, что аутоантитела представляют собой не только маркёры, но и активные медиаторы развития сердечно-сосудистых заболеваний, в особенности острого коронарного синдрома и инсульта [6, 10]. Однако, несмотря на растущее число фактов о патофизиологической роли циркулирующих аутоантител в атерогенезе и атеротромбозе, их клиническое и прогностическое значение при сердечно-сосудистых заболеваниях по-прежнему неясно [7]. До сих пор отсутствует чёткое понимание того, почему и как при ишемическом повреждении миокарда меняется иммунитет, а при иммунологических нарушениях ускоряется развитие сердечно-сосудистых заболеваний [2, 4]. Тем не менее, интерес к изучению данной проблемы неуклонно растёт, что способствует появлению всё более совершенных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, основанных на применении препаратов нового поколения вакцин, блокаторов интерлейкинов, активаторов Т-регуляторных лимфоцитов и др. [1, 9].

Поэтому, проведение научных исследований по изучению клеточного и гуморального звеньев иммунитета крайне актуально для выяснения причин ускоренного развития и неблагоприятного течения сердечно-сосудистых заболеваний, получения дополнительной информации о роли иммуновоспалительных реакций в прогрессировании атеросклеротического процесса, выявления новых иммунологических предикторов дестабилизации ишемической болезни сердца и обоснования новых подходов к патогенетическому лечению атеросклеротических заболеваний.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить изменения гуморального и клеточного звена иммунитета у больных в зависимо-

сти от тяжести атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнялось на базе отделений неотложной кардиологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения Санкт-Петербургского городского бюджетного учреждения здравоохранения «Городская Мариинская больница».

Всего обследовано 67 больных ИБС с клинически и инструментально подтверждённым диагнозом стенокардии напряжения I–IV ФК (Канадское кардиологическое общество, CCS). В число 67 обследуемых вошли 52 мужчины и 15 женщин со стабильной стенокардией в возрасте от 50 до 73 лет. Включённые в исследование мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту (средний возраст мужчин $59,3 \pm 10,3$ лет; средний возраст женщин $62,7 \pm 8,9$ при $p > 0,05$).

Коронароангиографическое исследование проводилось на ангиографе «Innova-3100» (General Electric, США). Проведено ангиографическое исследование для выявления атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов: брахиоцефальных артерий; брюшного отдела аорты; почечных артерий; магистральных артерий нижних конечностей.

Иммунологические исследования: определяли антиген миокарда (АГ), антитела к АГ миокарда (АТ), уровень иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проанализированы иммунологические показатели в зависимости от тяжести атеросклеротического стенотического поражения различных сосудистых бассейнов. Установлено, что у больных с мультифокальным атеросклеротическим сосудистым поражением наблюдаются определённые изменения со стороны гуморального иммунитета. Прежде всего, это касается ЦИК (рис. 1). Установлено, что количество поражённых сосудистых бассейнов

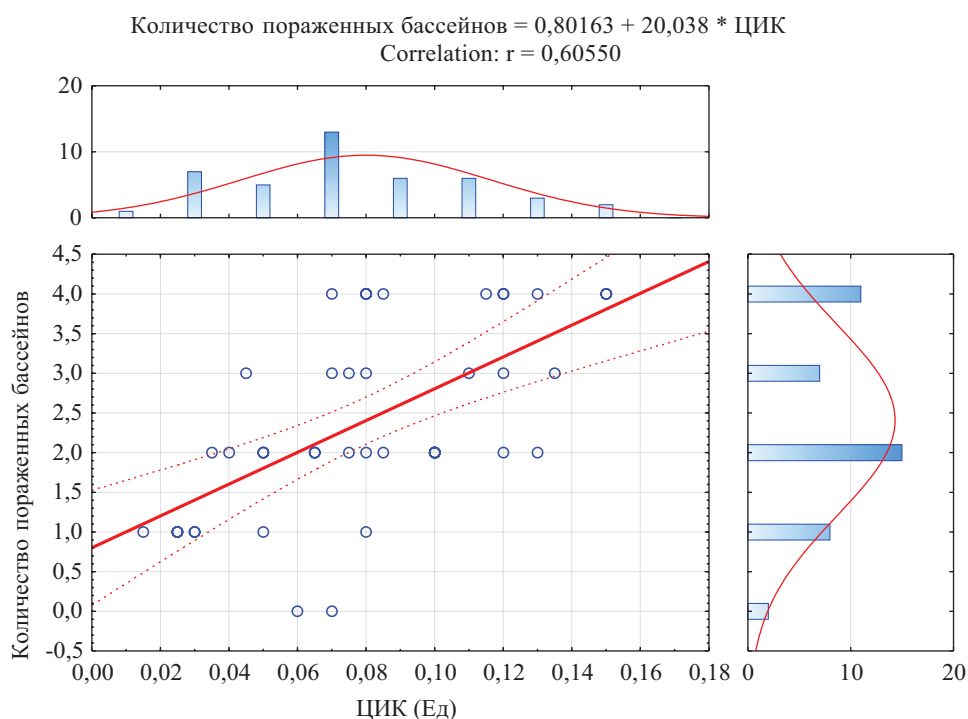


Рис. 1. Связь ЦИК с количеством поражённых сосудистых бассейнов

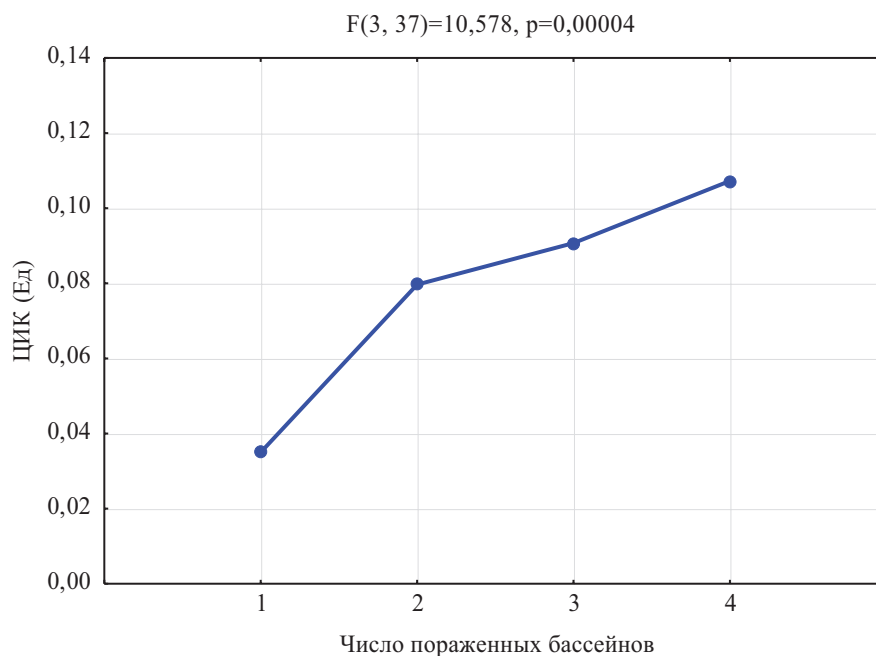


Рис. 2. Динамика ЦИК в зависимости от количества поражённых сосудистых бассейнов у больных со стабильной стенокардией

линейно коррелирует с уровнем ЦИК в крови (соответственно: $r=0,60$ при $p<0,05$).

Связь количества поражённых бассейнов с показателями ЦИК подтверждают и результаты однофакторного дисперсионного анализа, которые свидетельствуют о том, что с увеличени-

ем уровня ЦИК в крови общее число поражённых сосудистых бассейнов растет (рис. 2).

Построено уравнение логистической регрессии, описывающее связь уровня ЦИК с общим количеством поражённых сосудистых бассейнов:

Таблица 1

Иммунологические показатели при разном количестве поражённых сосудистых бассейнов со стабильной стенокардией

Показатели	Группы больных		p
	Мультифокальное поражение (n=26)	Немультифокальное поражение (n=41)	
ЦИК (Ед)	0,10±0,21	0,06±0,31	<0,01
Антиген миокарда (ст.)	2,12±0,34	1,62±0,52	<0,05
Антитела к антигену миокарда (log2 титра)	14,69±3,21	13,11±2,34	>0,05
IgG (г/л)	25,67±4,12	18,11±3,51	<0,05
IgM (г/л)	6,34±1,81	5,53±1,52	<0,05
IgA (г/л)	5,81±2,34	5,64±2,87	>0,05

$$\sum_{N \text{ бассейнов}} = 0,80163 + 20,038 \times \text{ЦИК}$$

С помощью построенного уравнения логистической регрессии можно спрогнозировать риск развития мультифокального поражения различных сосудистых бассейнов, ориентируясь при этом на значение показателя ЦИК ($F=23,733$ при $p<0,00002$). На основании полученных данных можно определять диагностическую стратегию по выявлению сердечно-сосудистой патологии у пациентов.

Сравнительный анализ иммунологических показателей в зависимости от численности поражённых сосудистых бассейнов представлен в таблице 1. Данные в таблице иллюстрируют различия в уровнях ЦИК у больных с мультифокальным атеросклерозом и пациентов без него (соответственно: $0,10\pm0,21$ и $0,06\pm0,31$ при $p<0,01$). У больных с мультифокальным атеросклерозом наблюдается более высокий уровень антигена миокарда (соответственно: $2,12\pm0,34$ и $1,62\pm0,52$ ст. при $p<0,05$). Это связано с тем, что развитие мультифокального атеросклероза ассоциировано с количеством сформировавшихся в коронарном русле гемодинамически значимых стенозов (соответственно: $r=0,46$ при $p<0,05$), а следовательно и с выраженностью деструктивных процессов, развивающихся в тканях сердца под влиянием ишемического повреждения.

У пациентов с мультифокальным атеросклерозом в сравнении с больными без множественного атеросклеротического поражения сосудистых бассейнов отмечается более высокое содержание в крови иммуноглобулина IgG (соответственно: $25,67\pm4,12$ и $18,11\pm3,51$ г/л при $p<0,05$). Аналогичные данные получены и в отношении иммуноглобулина IgM, уровень которого выше в группе больных с мультифокальным атеросклерозом по сравнению с пациентами без него (соответственно: $6,34\pm1,81$ и

$5,53\pm1,52$ г/л при $p<0,05$). Что касается иммуноглобулина IgA, то его средний уровень оказался также выше в группе больных с мультифокальным атеросклерозом, чем в группе пациентов без множественного сосудистого поражения, однако достоверных различий не установлено ($p>0,05$).

Корреляционный анализ выявил прямую связь между количеством поражённых сосудистых бассейнов и содержанием лейкоцитов в единице объёма крови (соответственно: $r=0,46$ при $p<0,05$). Количество гемодинамически значимых сосудистых стенозов ассоциировано с содержанием в крови палочкоядерных нейтрофилов (соответственно: $r=0,53$ при $p<0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что на определённом этапе развития атеросклеротического поражения коронарного русла в крови появляются Т-лимфоциты, сенсibilизированные к антигенам миокарда. Для больных с запущенными формами ИБС, осложняющимися развитием стенозирующего поражения разных участков коронарного русла, характерно повышение уровня антигена миокарда, увеличение содержания лимфоцитов в единице объёма крови и усиление Т-клеточной сенсibilизации к антигену миокарда.

Показано, что у больных с мультифокальным атеросклеротическим сосудистым поражением происходят определённые изменения иммунитета гуморального типа. Прежде всего, это касается ЦИК, поскольку количество поражённых сосудистых бассейнов коррелирует с их содержанием в крови. Построено уравнение логистической регрессии, описывающее связь уровня ЦИК с общим количеством поражённых сосудистых бассейнов. С помощью данного уравнения можно спрогнозировать риск развития мультифокального поражения различных

сосудистых бассейнов, ориентируясь на значение показателя ЦИК, и затем определять диагностическую стратегию по выявлению сердечно-сосудистой патологии у пациентов. Другой особенностью пациентов с мультифокальным атеросклерозом по сравнению с больными без множественного атеросклеротического сосудистого поражения является более высокое содержание в крови иммуноглобулинов классов IgG и IgM. Выявлена прямая связь между количеством поражённых сосудистых бассейнов и содержанием лейкоцитов в единице объёма крови. Наличие гемодинамически значимого стеноза ассоциировано с содержанием в крови палочкоядерных нейтрофилов. Таким образом, чем тяжелее поражение сосудистых бассейнов, тем значительнее проявляются изменения со стороны иммунных реакций клеточного типа. Полученные данные отражают изменение гуморального и клеточного иммунитета у больных ИБС с выраженным атеросклерозом, протекающим с одновременным стенотическим поражением сразу нескольких сосудистых бассейнов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арабидзе Г.Г. Клиническая иммунология атеросклероза — от теории к практике. Атеросклероз и дислипидемии. 2013; Т. 10, № 1: 4–19.
2. Левина Л.И., Щеглов Д.С., Щеглова Л.В. и др. Аутоиммунные реакции гуморального и клеточного типа у больных со стабильной стенокардией и их зависимость от степени поражения коронарного русла. Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. 2014; № 4: 36–43.
3. Пылаева Е.А. Эффекторные и регуляторные субпопуляции лимфоцитов крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца. Автореф. дис... канд. мед. наук: М., 2015.
4. Соколов Е.И., Гришина Т.И., Штин С.Р. Интегральный подход к оценке взаимосвязи изменений показателей иммунного статуса и маркёров неспецифического воспаления при ИБС. Архив внутренней медицины. 2013; Т. 13, № 5: 57–60.
5. Хлюстов В.Н. Аутоиммунные механизмы в патогенезе атеросклероза. Успехи современного естествознания. 2007; № 12: 49–50.
6. Keller P.F., Pagano S., Roux-Lombard P. et al. Autoantibodies against apolipoprotein A-1 and phosphorylcholine for diagnosis of non-ST-segment elevation myocardial infarction. J. Intern. Med. 2012; (271): 451–462.
7. Carbone F., Nencioni A., Mach F. et al. Evidence on the pathogenic role of auto-antibodies in acute cardiovascular diseases. Thromb. Haemost. 2013; 109 (5): 854–868.
8. Grundtman C., Wick G. The autoimmune concept of atherosclerosis. Curr Opin Lipidol. 2011; (5): 327–334.
9. Nilsson J., Wigren M., Shah P.K. Vaccines against atherosclerosis. Expert Rev. Vaccines. 2013; (3): 311–321.
10. Zhang J., Wang D., He S. Roles of antibody against oxysterolized low density lipoprotein in atherosclerosis: recent advances. Int. J. Clin. Exp. Med. 2015; (8): 11922–11929.

REFERENCES

1. Arabidze G.G. Klinicheskaya immunologiya ateroskleroza — ot teorii k praktike. [Clinical immunology of an atherosclerosis — from the theory to practice]. Ateroskleroza i dislipidemii. 2013; T. 10, № 1: 4–19.
2. Levina L.I., Shcheglov D.S., Shcheglova L.V. et al. Autoimmunnye reakcii gumoral'nogo i kletochного типа u bol'nyh so stabil'noj stenokardiej i ih zavisimost' ot stepeni porazheniya koronarnogo rusla. [Autoimmune reactions of humoral and cellular type at patients with stable stenocardia and their dependence on degree of a lesion of a coronary bed]. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 11. Medicina. 2014; № 4: 36–43.
3. Pylaeva E.A. Effektornye i reguljatornye subpopuljicii limfocitov krovi u bol'nyh stabil'noj ishemicheskoj bolezni'yu serdca. [Effector and regulatory subpopulations of lymphocytes of a blood at patients with stable coronary heart disease]. Avtoref. dis... kand. med. nauk: M., 2015.
4. Sokolov E.I., Grishina T.I., Shtin S.R. Integral'nyj podhod k ocenke vzaimosvyazi izmenenij pokazatelej immunного statusa i markjorov nespecificheskogo vospaleniya pri IBS. [Integrated approach to assessment of interrelation of changes of indicators of the immune status and markers of nonspecific inflammation at IBS]. Arhiv vnutrennej mediciny. 2013; T. 13, № 5: 57–60.
5. Hlyustov V.N. Autoimmunnye mekhanizmy v patogeneze ateroskleroza. [Autoimmune mechanisms in pathogenesis of atherosclerosis]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2007; № 12: 49–50.
6. Keller P.F., Pagano S., Roux-Lombard P. et al. Autoantibodies against apolipoprotein A-1 and phosphorylcholine for diagnosis of non-ST-segment elevation myocardial infarction. J. Intern. Med. 2012; (271): 451–462.
7. Carbone F., Nencioni A., Mach F. et al. Evidence on the pathogenic role of auto-antibodies in acute cardiovascular diseases. Thromb. Haemost. 2013; 109 (5): 854–868.
8. Grundtman C., Wick G. The autoimmune concept of atherosclerosis. Curr Opin Lipidol. 2011; (5): 327–334.
9. Nilsson J., Wigren M., Shah P.K. Vaccines against atherosclerosis. Expert Rev. Vaccines. 2013; (3): 311–321.
10. Zhang J., Wang D., He S. Roles of antibody against oxysterolized low density lipoprotein in atherosclerosis: recent advances. Int. J. Clin. Exp. Med. 2015; (8): 11922–11929.