

На правах рукописи



ШАПОВАЛОВА АННА БОРИСОВНА

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ
СТЕНОКАРДИИ

14.00.06 – кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2008

Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель:
доктор медицинских наук профессор

Левина Лилия Ивановна

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук профессор
доктор медицинских наук профессор

Гавришева Инна Алексеевна
Яковлев Валерий Андреевич

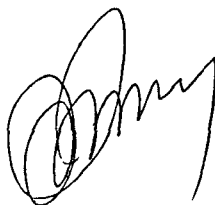
Ведущая организация: Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Защита диссертации состоится «23» мар 2008г. в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 208.089.01 при Государственном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Государственного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (195196, Санкт-Петербург, Заневский пр., д. 1/82).

Автореферат разослан «21» мар 2008 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук профессор



А.М. Ли́ла

2008А
4925

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Несмотря на возросший интерес к изучению иммунологических нарушений при ИБС, которым в настоящее время придается большое значение, их роль в клиническом течении и развитии осложнений у больных со стенокардией изучена недостаточно.

Известно, что наличие аутосенсibilизации к сердечным антигенам коррелирует с тяжестью течения стенокардии и уровнем циркулирующих иммунных комплексов (Насонов Е.Л. с соавт., 1992; Triolo G. et al., 1984; Cristea A. et al., 1985). В настоящее время особое значение в патогенезе атеросклероза коронарных артерий придается высоким концентрациям противовоспалительных цитокинов (Мазуров В.И. с соавт., 2001; Clinton S.K., Libby P., 1992). Повышение уровня цитокинов плазмы крови приводит к увеличению риска внутрисосудистого тромбообразования и является прогностически неблагоприятным фактором в развитии и течении стенокардии (Воскобой И.В. с соавт., 2002).

Иммунологические нарушения, в частности, аутоиммунные реакции, изучены при остром инфаркте миокарда. Деструктивный процесс при остром инфаркте миокарда сопровождается повышением уровня антигенов тканей сердца, антител к ним, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а также реакциями клеточной гиперчувствительности (Семенова Ю.Б., 2003). Доказано, что наличие антител к антигену миокарда является независимым фактором риска смерти при остром инфаркте миокарда (Sanchez-Bartiga J.J. et al., 2006). Во многих работах показано нарастание активности клеточного звена иммунитета при ИБС, особенно при острых формах заболевания (Радова Н.Ф., 2003; Селиванов И.И. с соавт., 1979; Blum A. et al., 2003; Fernandes J.L. et al., 2004). Вместе с тем существует и другое мнение, свидетельствующее о том, что при острых формах ИБС на фоне повышения продукции антител к антигену миокарда клеточный иммунный ответ снижен (Логачева И.В. и соавт., 1999; Mkhitarian L.S. et al., 1992).

РОС. НАЦИОНАЛЬНАЯ
БИБЛИОТЕКА
С.-Петербург
09 2008 акт 10194

По данным Американской Коллегии Кардиологов и Американской Ассоциации Сердца (АСС/АНА, 2002) при стабильном течении ИБС летальность и частота развития нефатального инфаркта миокарда в мире ежегодно составляют более 2–3%. Считается, что прогноз стабильной стенокардии в целом благоприятен. Вместе с тем, показано, что у некоторых больных со стабильной стенокардией имеет место высокий риск осложнений при сохранении у них высокого уровня качества жизни (Jackson G., 2004). Показано, что при стабильной стенокардии имеет место активация Т-лимфоцитов, повышение уровня ЦИК (Blum A. et al., 1995; Steffen C. et al., 1986). Можно полагать, что у больных со стабильной стенокардией и высоким риском развития осложнений важную роль играют иммунологические нарушения, которые требуют дальнейшего изучения. Недостаточно изучена роль аутоиммунных реакций гуморального и клеточного типа в клиническом течении стабильной стенокардии, а также при ее переходе в нестабильное течение. Существуют различные точки зрения на иммунологические нарушения у больных с различными формами стенокардии.

Таким образом, изучение данной проблемы является актуальным, так как комплексный подход к исследованию аутоиммунных реакций гуморального и клеточного типа с учетом клинического течения заболевания позволит выявить роль этих реакций при различных формах стенокардии и определить их патогенетическое лечение.

Цель исследования

Изучить в динамике гуморальные и клеточные аутоиммунные реакции на антигены миокарда и перикарда у больных с различными формами стенокардии.

Задачи исследования

1. Установить частоту выявления антигенов миокарда и перикарда, их уровень в крови у больных с различными формами стенокардии в зависимости от тяжести течения заболевания.

2. Оценить показатели гуморального аутоиммунного ответа на антигены миокарда и перикарда у больных с различными формами стенокардии.

3. Оценить показатели клеточного аутоиммунного ответа на антигены миокарда и перикарда у больных с различными формами стенокардии.

4. Изучить в динамике изменения уровня антигенов и аутоиммунного ответа гуморального и клеточного типа на антигены миокарда и перикарда в процессе наблюдения и лечения больных с различными формами стенокардии.

5. Исследовать зависимость уровня антигенов миокарда и перикарда, аутоиммунных реакций гуморального и клеточного типа от клинического течения различных форм стенокардии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Как при нестабильной, так и стабильной стенокардии в крови больных определяются антигены миокарда и перикарда, что свидетельствует о повреждении тканей сердца.

2. У больных с нестабильной стенокардией наблюдается развитие гуморальных и клеточных аутоиммунных реакций к антигенам миокарда и перикарда, более выраженных по сравнению со стабильной стенокардией, с положительной динамикой при стабилизации стенокардии.

3. У больных со стабильной стенокардией при переходе к нестабильному течению усиливаются аутоиммунные реакции гуморального типа к антигену миокарда. При прогрессировании заболевания с переходом в нестабильную стенокардию возрастает активность аутоиммунных реакций клеточного типа к антигену миокарда и перикарда. Последние являются иммунологическими маркерами нестабильного течения стенокардии.

Научная новизна. В работе проведен комплексный анализ динамики уровня сердечных антигенов и показателей гуморального и клеточного иммунного ответа на эти антигены у больных с различными формами стенокардии.

Выявлено присутствие в крови антигенов миокарда и перикарда у больных как с нестабильной, так и стабильной стенокардией, что свидетельствует о деструкции тканей сердца при этих формах ИБС. Наличие в крови больных антигена перикарда ассоциировано с тяжелым течением стенокардии.

При всех формах стенокардии происходит развитие аутоиммунных реакций гуморального и клеточного типа различной выраженности в зависимости от формы и клинического течения заболевания.

Аутоиммунные реакции на сердечные антигены наиболее выражены у больных с нестабильной стенокардией по сравнению со стабильным течением. При стабилизации заболевания происходит снижение аутоиммунной активности. Ранним признаком перехода к нестабильному течению клинического течения стенокардии является развитие аутоиммунных реакций гуморального типа. По мере прогрессирования заболевания с переходом в нестабильное течение усиливаются аутоиммунные реакции клеточного типа. Клеточная гиперчувствительность является иммунологическим маркером нестабильного течения стенокардии.

Практическая значимость работы. Комплексное исследование уровня сердечных антигенов, аутоиммунных реакций гуморального и клеточного типа позволит определить степень повреждения тканей сердца у больных с различными формами стенокардии, оценить риск развития осложнений и прогноз заболевания в целом, а также разработать новые патогенетические подходы к лечению ИБС.

Внедрение результатов работы. Основные материалы и положения диссертационной работы доложены на IX и X Всероссийских научных Форумах с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (2005, 2006), ежегодной научно-практической

конференции СПбГПМА и Мариинской больницы «Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики заболеваний» (Санкт-Петербург, 2006), научно-практической конференции, посвященной десятилетию кафедры терапии медицинского факультета СПбГУ «Внутренние болезни – интегральная дисциплина современной медицины» (Санкт-Петербург, 2007).

Полученные теоретические и практические данные внедрены в практическую работу терапевтического и кардиологического отделений Мариинской больницы, кардиологического отделения Дорожной клинической больницы, используются в учебном процессе кафедр терапевтического профиля Санкт-Петербургской Государственной Педиатрической Медицинской Академии.

Вклад автора в проведенное исследование. Личное участие автора в получении научных результатов, излагаемых в диссертации, осуществлялось на всех этапах работы и включало обследование больных с различными формами стенокардии, участие в проведении иммунологических исследований, статистический и математический анализ полученных результатов.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, из которых одна глава – обзор литературы и 5 глав – собственных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 265 источников (80 отечественных и 185 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 19 таблицами и 11 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объект и методы исследования. Обследовано 92 больных с верифицированной ишемической болезнью сердца. В число обследованных вошли больные с различными формами стенокардии в возрасте от 40 до 73 лет (мужчин – 36, женщин – 56). Больные со стабильной стенокардией напряжения I–IV ФК по классификации Канадского кардиологического общества составили 47 человек, с нестабильной стенокардией (впервые возникшей сте-

нокардией напряжения и прогрессирующей стенокардией напряжения) – 45 человек. Таким образом, были сформированы две группы больных: I группа – больные со стабильной стенокардией (СС), II группа – с нестабильной стенокардией (НС). Контрольную группу составили 26 человек (мужчин – 18, женщин – 8) в возрасте от 40 до 51 года без кардиальной патологии.

Все больные прошли полное клиническое обследование, включая лабораторные и инструментальные методы исследования. Иммунологические исследования проводились в клинической лаборатории аллергологии и иммунологии Научно-практического центра стоматологического факультета СПбГМУ им. И.П. Павлова.

Иммунологическое обследование больных проводилось дважды с использованием стандартных методов: выявление антигенов миокарда и перикарда в реакции торможения пассивной гемагглютинации (РТПГА) (Лефковитс И., 1981), антител к этим антигенам в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) (Лефковитс И., 1981), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом осаждения полиэтиленгликолем (Косицкая Л.С. с соавт., 1983), клеточной гиперчувствительности к антигенам тканей сердца в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) по индексу торможения миграции лейкоцитов (ИТМЛ). ИТМЛ более 20% свидетельствует о наличии клеточной гиперчувствительности. Используемые иммунологические методы основаны на данных исследований Е. Witebsky (1955), предложившего использовать в качестве источника антигена водно-солевые экстракты из разных тканей.

Используемые методы отвечают следующим требованиям:

1. Тест должен быть специфичным в отношении выявляемых антигенов миокарда и перикарда.
2. Антитела и клеточная сенсibilизация должны быть выявлены только к антигенам миокарда и перикарда и не должны выявляться в реакции с антигенами других тканей.

Антигенный экстракт из тканей сердца для иммунизации кроликов и постановки реакций изготовлен по широко используемому в настоящее время методу E. Witebsky с соавт. (1955) из секционного материала от здоровых лиц в возрасте до 40 лет с 0(I) группой крови, погибших в результате несчастных случаев.

Присутствие ЦИК оценивалось по количеству белка, осаждаемого полиэтиленгликолем, и выражалось в условных единицах (ЕД). Положительными считали результаты, не встречавшиеся в контроле (0,05 ЕД и выше). С целью изучения состава ЦИК исследуемые сыворотки обрабатывали солянокислым цистеином, разрушающим антитела, находящиеся в составе ЦИК. После этого определяли в РТПГА уровень освобожденных антигенов миокарда и перикарда.

Больные с нестабильной стенокардией были обследованы на 4–7 и 17–21 день заболевания, больные со стабильным течением ИБС – с интервалом 1–3 месяца. Повторно обследовано 58 больных, из них 33 – со стабильной стенокардией и 25 – с нестабильной стенокардией. Больным со стабильной стенокардией одновременно с иммунологическими исследованиями дважды проводилось суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ) с целью изучения динамики клинического течения заболевания с помощью аппарата суточного мониторирования «Кардиотехника-4000», выпускаемого фирмой «ИНКАРТ». Регистрировались три отведения ЭКГ (V₄, Y, V₆), отражающие потенциалы соответственно передней, нижнедиафрагмальной и боковой стенок левого желудочка.

В исследование не включались больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (острые и хронические интоксикации, сахарный диабет 1 типа, хроническая обструктивная болезнь легких, системные заболевания соединительной ткани и другие).

Больные со стабильной стенокардией получали бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты, миокардиальные цитопротекторы, ингибиторы АПФ, дезагреганты, препараты метаболического действия. Больным с не-

стабильной стенокардией наряду с указанными препаратами проводилось лечение антикоагулянтами. При хронической сердечной недостаточности по показаниям применялись сердечные гликозиды и диуретики, при развитии нарушений ритма – антиаритмические препараты.

Средний возраст больных в группах достоверно не различался (соответственно: $58,0 \pm 7,0$ и $54,9 \pm 0,7$ при $p > 0,05$). Во II группе оказалось достоверно больше мужчин по сравнению с I группой (соответственно: 48,9 и 29,3% при $p < 0,05$). В группе больных со стабильной стенокардией чаще встречались больные со II и III ФК стенокардии напряжения (соответственно: 45,8 и 41,6%), тогда как с I и IV ФК – значительно реже (соответственно: 8,3 и 4,3% при $p < 0,01$). Частота клинически значимой экстрасистолии в группах существенно не различалась (соответственно: 8,3 и 6,6% при $p > 0,05$). Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий во II группе встречалась почти вдвое чаще, чем в I группе, однако достоверных различий выявлено не было (соответственно: 11,1 против 6,3% при $p > 0,05$). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) наиболее часто определялась в группе больных с нестабильной стенокардией по сравнению со стабильной (соответственно: 99,7 и 72,9% при $p < 0,01$). В обеих группах преобладало число больных с ХСН II ФК (соответственно: 62,2 и 45,8%). Больных, имеющих ХСН IV ФК, не было ни в одной группе. Гипертоническая болезнь встречалась у большинства больных в обеих группах, но достоверно чаще во II группе по сравнению с I группой (соответственно: 93,3 и 66,7% при $p < 0,01$). Сахарный диабет 2 типа имел место во II группе в пять раз чаще, чем в I группе (соответственно: 22,2 и 4,2% при $p < 0,01$). В динамике у всех больных с нестабильной стенокардией наблюдалась стабилизация стенокардии напряжения до I–IV ФК. В группе больных со стабильной стенокардией у 9 больных (18,8%) отмечалась дестабилизация клинического течения заболевания с переходом в нестабильную стенокардию.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики с вычислением t-критерия Стьюдента и расчетом

точного вычисления значимости различий долей по методу Фишера с помощью пакета компьютерных программ "Microsoft Office".

Результаты собственных исследований. Свободные и связанные (в составе ЦИК) антигены миокарда и перикарда были выявлены у больных как нестабильной, так и стабильной стенокардией, что свидетельствует о развитии у них деструктивных изменений в тканях сердца. Антиген миокарда при первом исследовании чаще выявлялся у больных со стабильной стенокардией по сравнению с нестабильной (соответственно: 59,0 и 34,5% при $p < 0,01$). Частота выявления антигена перикарда при первом исследовании достоверно не различалась у больных со стабильной и нестабильной стенокардией (соответственно: 26,7 и 34,5% при $p > 0,05$).

У больных обеих групп антиген перикарда чаще выявлялся при наличии антигена миокарда. В группе больных со стабильной стенокардией при отсутствии антигена миокарда антиген перикарда был обнаружен в 13,0, а при его наличии – в 44,0% случаев ($p < 0,01$), у больных с нестабильной стенокардией – соответственно в 8,3 и 20,8% случаев ($p > 0,05$). Таким образом, у части больных со стабильной и нестабильной стенокардией имеет место одновременное поражение миокарда и перикарда.

При наличии иммунологических признаков повреждения кардиомиоцитов уровни ферментных маркеров находились в пределах нормальных значений в обеих группах больных.

Таким образом, при всех формах стенокардии выявляются антигены тканей сердца, что указывает на повреждение кардиомиоцитов при развитии ангинозных приступов. Важным фактом явилось обнаружение антигена миокарда, в том числе связанного в составе ЦИК, у большинства больных со стабильной стенокардией по сравнению с нестабильной стенокардией. Это свидетельствует о наличии микроучастков поврежденного миокарда и аутоиммунной активности у больных со стабильным течением заболевания уже на момент проведения первого исследования. Присутствие антигена перикарда

в крови больных со стабильной и нестабильной стенокардией свидетельствует о поражении перикарда и более тяжелом течении заболевания.

Проведен анализ показателей гуморального иммунного ответа на антигены миокарда и перикарда при различных формах стенокардии.

При стабильной и нестабильной стенокардии происходит развитие аутоиммунных реакций гуморального типа с образованием аутоантител к антигенам тканей сердца и формированием ЦИК. Уже при первом исследовании у больных обеих групп наблюдалось достоверное повышение среднего уровня антител к антигену миокарда по сравнению с контрольной группой (соответственно: $5,6 \pm 1,3$; $9,3 \pm 0,9$ и $3,0 \pm 0,49$ в титрах при $p < 0,01$). При этом показатели I группы превышали контрольный уровень в два раза, а II группы – в три раза, достоверно различаясь между собой ($p < 0,01$).

Антитела к антигену миокарда в диагностическом титре (1:16) определялись с одинаковой частотой при первом исследовании в обеих группах больных (соответственно: 22,5 и 21,4% при $p > 0,05$). Частота выявления высокого титра антител к антигену миокарда (1:32 и выше), свидетельствующего о выраженной аутоиммунной активности, при первом исследовании достоверно не различалась в I и II группах (соответственно: 2,5 и 9,5% при $p > 0,05$). В контрольной группе антитела выявлены только в 35% случаев в титре 1:8, который является диагностически незначимым.

Средние уровни антител к антигену перикарда при первом исследовании в обеих группах также были достоверно повышены по сравнению с контрольной группой (соответственно: $6,8 \pm 1,5$; $7,8 \pm 0,6$ и $1,2 \pm 0,4$ в титрах при $p < 0,01$) при отсутствии достоверных различий между I и II группой ($p > 0,05$). Антитела к антигену перикарда в титре 1:16 при первом исследовании выявлялись с одинаковой частотой в обеих группах больных (соответственно: 20,0 и 23,8% при $p > 0,05$). Различий по частоте выявления антител в титре 1:32 между группами также не наблюдалось (соответственно: 7,5 и 11,9% при $p > 0,05$). В контрольной группе антитела к перикарду были выявлены только у 15% обследуемых в диагностически незначимом титре 1:8.

Показано, что антитела к антигену миокарда при его отсутствии определяются в обеих группах больных в половине случаев (соответственно: 47,0 и 53,1% при $p > 0,05$), тогда как при наличии антигена миокарда антитела к нему в большинстве случаев не были обнаружены (соответственно: 65,2 и 76,5% при $p > 0,05$). В последнем случае имеет место высокая активность аутоиммунных реакций, когда антитела включаются в формирование ЦИК и элиминацию антигена, что приводит к их исчезновению из системы циркуляции.

Средние концентрации ЦИК при первом исследовании в I и II группах больных оказались высокими (0,05 ЕД и выше) и достоверно превышали показатель контрольной группы (соответственно: $0,05 \pm 0,005$; $0,067 \pm 0,004$ и $0,036 \pm 0,002$ ЕД при $p < 0,01$). В группе больных с нестабильной стенокардией наблюдались более высокие концентрации ЦИК по сравнению со стабильной ($p < 0,01$). В обеих группах больных при первом исследовании высокие уровни ЦИК (0,05 ЕД и выше) определялись более чем в половине случаев и с одинаковой частотой (соответственно: 61 и 62,1% при $p > 0,05$). Частота выявления ЦИК в концентрации 0,05 ЕД и выше составила более 60% в каждой группе больных независимо от наличия или отсутствия антигена миокарда. В обеих группах больных высокие уровни ЦИК определялись в большинстве случаев при отсутствии антител к антигену миокарда (соответственно: 61,1 и 64,7 % при $p < 0,01$). Таким образом, у больных со стенокардией в условиях избытка антигена имеет место формирование «малых» ЦИК, обладающих аутоагрессивными свойствами.

Аутоиммунные реакции клеточного типа (клеточная гиперчувствительность) к антигенам тканей сердца выявлены у больных обеих групп. Клеточная гиперчувствительность к антигенам миокарда и перикарда при первом исследовании достоверно чаще выявлялась у больных с нестабильной стенокардией по сравнению со стабильной (соответственно: 22,5 и 46,3% при $p < 0,05$). В контрольной группе клеточная гиперчувствительность к сердечным антигенам не выявлялась.

У больных со стабильной стенокардией клеточная гиперчувствительность к антигену перикарда не выявляется в подавляющем большинстве случаев как при наличии, так и при отсутствии ее к антигену миокарда (88,9 и 89,3% при $p > 0,05$). При нестабильной стенокардии отмечается достоверно более частое по сравнению со стабильной выявление клеточной гиперчувствительности к антигену перикарда при наличии и отсутствии ее к антигену миокарда (соответственно: 46,9; 31,1 и 11,1; 10,7% при $p < 0,01$). Следует подчеркнуть, что наличие клеточной гиперчувствительности к антигену перикарда в группе больных с нестабильной стенокардией наблюдается достоверно чаще при развитии клеточной реакции на антиген миокарда, чем при ее отсутствии (46,9 против 31,1% при $p < 0,05$).

Анализ частоты выявления клеточной гиперчувствительности и антител к сердечным антигенам показал, что наличие аутоиммунных реакций гуморального и клеточного типа к антигену миокарда определяется в большинстве случаев в группе больных с нестабильной стенокардией (80,5%) и у половины больных со стабильной стенокардией (55,0%) при высокой степени достоверности различий ($p < 0,01$). Клеточная гиперчувствительность и антитела к антигену перикарда имели место у большинства больных с нестабильной стенокардией и достоверно чаще по сравнению с больными со стабильным течением стенокардии (соответственно: 68,3 и 45% при $p < 0,01$).

Таким образом, клеточные аутоиммунные реакции на сердечные антигены имеют место при стабильной и нестабильной стенокардии, причем в последнем случае они выражены в большей степени. Также показано, что клеточная аутоиммунная реакция, прежде всего, развивается на антиген миокарда. Клеточная аутоиммунная реакция к антигену перикарда при ее наличии к антигену миокарда имеет место в половине случаев у больных с нестабильной стенокардией и только у одного из десяти больных со стабильным течением стенокардии.

Исследована роль аутоиммунных реакций гуморального и клеточного типа в клиническом течении различных форм стенокардии.

Исследованы показатели аутоиммунного ответа по гуморальному и клеточному типу в динамике у больных с нестабильной стенокардией (Табл. 1). Как показано в таблице 1, уровень антител к антигену миокарда при повторном исследовании достоверно снизился по сравнению с исходным показателем ($5,4 \pm 0,8$ против $9,3 \pm 0,9$ в титрах при $p < 0,01$).

Таблица 1

Динамика аутоиммунных реакций гуморального и клеточного типа у больных с нестабильной стенокардией в процессе лечения

Показатели	1-е исследование (до лечения)	2-е исследование (после лечения)	p
АТ к АГМ, титры	$9,3 \pm 0,9$	$5,4 \pm 0,8$	$p < 0,01$
АТ к АГП, титры	$7,8 \pm 0,6$	$8,3 \pm 0,8$	$p > 0,05$
Частота выявления АТ к АГМ (в титре 1:32 и выше), %	$9,5 \pm 4,6$	$4,0 \pm 3,9$	$p > 0,05$
Частота выявления АТ к АГП (в титре 1:32 и выше), %	$11,9 \pm 5,1$	$12,0 \pm 6,6$	$p > 0,05$
ЦИК, ЕД	$0,067 \pm 0,004$	$0,07 \pm 0,004$	$p > 0,05$
Частота выявления ЦИК (0,05 ЕД и вы- ше), %	$62,1 \pm 9,2$	$65,0 \pm 10,9$	$p > 0,05$
Клеточная гиперчувствитель- ность к АГМ (ИТМЛ 21% и более), %	$46,3 \pm 7,9$	$28,0 \pm 9,2$	$p < 0,05$
Клеточная гиперчувствитель- ность к АГП (ИТМЛ 21% и более), %	$34,1 \pm 7,4$	$36,0 \pm 9,8$	$p > 0,05$

Примечание: АГМ – антиген миокарда, АГП – антиген перикарда, АТ – антитела, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, ИТМЛ – индекс торможения миграции лейкоцитов

Уровень антител к антигену перикарда в динамике достоверно не изменился (соответственно $7,8 \pm 0,6$ и $8,3 \pm 0,8$ в титрах при $p > 0,05$). Частота выявления высоких уровней антител к антигенам миокарда и перикарда (1:32 и выше в титрах) в динамике также достоверно не изменилась ($p > 0,05$). Средние уровни ЦИК при первом и повторном исследованиях оказались высоким (более 0,05 ЕД), достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$). Показатели частоты высоких уровней ЦИК (0,05 ЕД и выше) при первом и повторном исследованиях также достоверно не различались (соответственно: $62,1 \pm 9,2$ и $65,0 \pm 10,9\%$ при $p > 0,05$).

Частота выявления клеточной гиперчувствительности к антигену миокарда при повторном исследовании достоверно снизилась (соответственно: $46,3 \pm 7,9$ и $28,0 \pm 9,2\%$ при $p < 0,05$), тогда как к антигену перикарда клеточная гиперчувствительность при первом и повторном исследовании определялась с одинаковой частотой ($p > 0,05$).

В таблице 2 приведены показатели гуморального и клеточного иммунного ответа в динамике у больных со стабильной стенокардией в зависимости от клинического течения заболевания. Как видно из таблицы, достоверных различий иммунологических показателей в группе больных со стабильным течением стенокардии при первом и повторном исследовании не получено ($p > 0,05$).

При переходе к нестабильному течению (у 18,8% больных) отмечено пятикратное возрастание среднего уровня антител к антигену миокарда ($16,0 \pm 5,5$ против $2,7 \pm 1,3$ в титрах при $p < 0,05$) и вдвое – к антигену перикарда, хотя достоверных различий по последнему показателю в динамике выявлено не было ($12,0 \pm 2,7$ против $6,2 \pm 2,6$ в титрах при $p > 0,05$). Что касается среднего уровня антигенов миокарда и перикарда, достоверных различий показателей

в динамике получено не было ($p > 0,05$). Однако следует отметить тенденцию к снижению уровня связанного антигена миокарда в динамике ($2,1 \pm 0,2$ и $1,3 \pm 0,5$ ступ. при $p > 0,05$). Учитывая выраженное повышение антител к антигену миокарда при повторном исследовании, можно полагать, что происходит активное связывание антигена и элиминация его из кровотока. Об этом свидетельствует также снижение при повторном исследовании частоты высоких концентраций ЦИК (0,05 и более ЕД) с 44,4 до 20,0% ($p < 0,05$). Частота выявления клеточной гиперчувствительности к антигенам миокарда и перикарда в динамике как при стабильной стенокардии, так и при переходе в нестабильное течение достоверно не изменилась ($p > 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что переход в нестабильную стенокардию сопровождается нарастанием гуморального аутоиммунного ответа, в первую очередь, против антигена миокарда, тогда как при стабилизации клинического течения заболевания у больных с нестабильной стенокардией происходит снижение аутоиммунной активности по гуморальному типу. Клеточная аутоиммунная реакция на антиген миокарда в большей степени выражена у больных с нестабильной стенокардией и снижается после стабилизации заболевания.

Развитие клеточной реакции на антиген перикарда у больных с нестабильной стенокардией продолжается и после стабилизации клинического течения. Как при стабильном течении заболевания, так и при переходе в нестабильное течение клеточная гиперчувствительность к антигену перикарда выявлялась с одинаковой частотой в обеих группах больных при отсутствии достоверных различий между группами (соответственно: 16,6; 16,3 и 34,1; 36,0% при $p > 0,05$). Следует отметить, что аутоиммунные реакции клеточного типа у больных со стабильной стенокардией присоединяются по мере прогрессирования заболевания с переходом в нестабильное течение. Таким образом, наличие клеточной гиперчувствительности является иммунологическим маркером нестабильного течения стенокардии.

Показатели аутоиммунного ответа по гуморальному и клеточному типу у больных со стабильной стенокардией в зависимости от клинического течения стенокардии

Показатели	Стабильное течение (n – 24)			Переход в нестабильное течение (n – 9)			p
	1	2	p	1	2	p	
	иссл-е M±m	иссл-е M±m		иссл-е M±m	иссл-е M±m		
АТ к АГМ, титры	7,3 ±1,7	7,6 ±1,9	p>0,05	2,7 ±1,3	16,0 ±5,5	p<0,05	1 иссл.<0,01 2 иссл.>0,05
АТ к АГП, титры	8,0 ±2,1	10,0 ±1,8	p>0,05	6,2 ±2,6	12,0 ±2,7	p>0,05	1 иссл.>0,05 2 иссл.>0,05
Частота выявления АТ к АГМ (в титре 1:32 и выше), %	0	4,2 ±4,09	p>0,05	0	8,3 ±5,6	p>0,05	1 иссл.>0,05 2 иссл.>0,05
Частота выявления АТ к АГП (в титре 1:32 и выше), %	0	0	p>0,05	0	0	p>0,05	1 иссл.>0,05 2 иссл.>0,05
ЦИК, ЕД	0,06 ±0,01	0,1 ±0,05	p>0,05	0,05 ±0,01	0,04 ±0,002	p>0,05	1 иссл.>0,05 2 иссл.>0,05
Частота выявления ЦИК (0,05 и более ЕД), %	65,2 ±4,8	60,0 ±4,9	p>0,05	44,4 ±4,9	20,0 ±13,3	p<0,05	1 иссл.<0,01 2 иссл.<0,01
Клеточная гиперчувствительность к АГМ (ИТМЛ 21% и более), %	14,7 ±2,2	13,2 ±2,4	p>0,05	17,8 ±6,0	8,6 ±2,6	p>0,05	1 иссл.>0,05 2 иссл.>0,05
Клеточная гиперчувствительность к АГП (ИТМЛ 21% и более), %	16,1 ±4,5	7,0 ±3,1	p>0,05	9,0 ±2,9	16,3 ±5,5	p>0,05	1 иссл.>0,05 2 иссл.>0,05

Примечание: АГМ – антиген миокарда, АГП – антиген перикарда, АТ – антитела, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, ИТМЛ – индекс торможения миграции лейкоцитов

ВЫВОДЫ

1. В крови больных с нестабильной и стабильной стенокардией определяются антигены миокарда и перикарда, что свидетельствует о развитии деструктивных изменений в тканях сердца.

2. У больных с нестабильной и стабильной стенокардией выявляются антитела к антигенам миокарда и перикарда. Стабилизация клинического течения заболевания сопровождается снижением уровня антител к антигену миокарда, тогда как при переходе в нестабильную стенокардию их содержание нарастает.

3. Высокие уровни циркулирующих иммунных комплексов (0,05 ЕД и выше) встречаются с одинаково высокой частотой при стабильной и нестабильной стенокардии.

4. У больных со стабильной и нестабильной стенокардией выявляется клеточная гиперчувствительность к антигенам миокарда и перикарда. Клеточная аутоиммунная активность в большей степени выражена при нестабильной стенокардии, что свидетельствует о патогенетической роли реакции гиперчувствительности замедленного типа в прогрессировании заболевания.

5. У больных с нестабильной стенокардией наблюдается развитие гуморальных и клеточных аутоиммунных реакций на сердечные антигены, более выраженных по сравнению со стабильным течением. При стабилизации состояния происходит снижение аутоиммунной активности.

6. При переходе стенокардии в нестабильное течение усиливаются аутоиммунные реакции гуморального типа. Развитие нестабильной стенокардии сопровождается присоединением аутоиммунных реакций клеточного типа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки степени поражения тканей сердца больным с различными формами стенокардии показано исследование сыворотки крови на наличие антигенов миокарда и перикарда и определение их уровней.

2. Для объективной оценки результатов лечения больных с нестабильной стенокардией целесообразно в динамике исследовать аутоиммунные реакции гуморального и клеточного типа, включая определение титров антител к антигенам миокарда и перикарда, уровня циркулирующих иммунных комплексов и индекса торможения миграции лейкоцитов.

3. Ранним признаком начала перехода в нестабильное течение стенокардии является развитие аутоиммунных реакций гуморального типа с повышением титра антител к антигену миокарда и усилением аутоиммунных реакций клеточного типа по мере прогрессирования заболевания. Главным иммунологическим маркером нестабильного течения стенокардии является наличие клеточной гиперчувствительности к антигенам тканей сердца.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шаповалова А.Б. Изменение чувствительности лейкоцитов к стимуляции фитогемагглютинином у больных ишемической болезнью сердца. Материалы Всероссийского научного форума с международным участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге-2005» /Шаповалова А.Б., Косицкая Л.С., Житнухин Ю.Л.// Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7. – №2–3. – С. 256–257.
2. Шаповалова А.Б. Аутоиммунные реакции гуморального и клеточного типа у больных с различными формами стенокардии. Материалы Всероссийского научного форума с международным участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге-2006» /Шаповалова А.Б., Житнухин Ю.Л.// Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8. – №2–3. – С. 411–412.
3. Левина Л.И. Аутоиммунные реакции на сердечные антигены при различных формах ишемической болезни сердца /Левина Л.И., Шаповалова А.Б., Семенова Ю.Б.// Внутренние болезни – интегральная дисциплина современной медицины: Материалы научно-практической конференции, посвященной 10-летию кафедры терапии медицинского факультета СПбГУ). – СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2007. – 88 с. – С. 36–37.
4. Левина Л.И. Сравнительная оценка иммунологических нарушений у больных с различными формами стенокардии /Левина Л.И., Шаповалова А.Б.,

Семенова Ю.Б.// Труды Мариинской больницы. Выпуск V. – СПб.: Издание СПбГГМА, 2006. – 236 с. – С. 4–6.

5. Левина Л.И. Аутоиммунные реакции гуморального типа на сердечные антигены у больных с различными формами стенокардии. Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении», 24–25 апреля 2007 года /Левина Л.И., Шаповалова А.Б.// Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2007. – № 17(1). Прил. Ч.1. – С. 472.

6. Левина Л.И. Аутоиммунные реакции клеточного типа на антигены миокарда и перикарда при различных формах ишемической болезни сердца /Левина Л.И., Шаповалова А.Б., Семенова Ю.Б.// Материалы конференции, посвященной столетию Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова и столетию профессора А.А. Кедрова «Актуальные вопросы внутренних болезней» (Сборник научных трудов). СПб.: ГОУ ВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава. – 2007. – С. 28.

7. Шаповалова А.Б. Клеточная гиперчувствительность к сердечным антигенам у больных с различными формами стенокардии /Шаповалова А.Б.// Сборник материалов Конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины-2007». СПб.: ГОУ ДПО СПб МАПО. – 2007. – С. 108.

8. Левина Л.И. Иммунологические нарушения при различных формах ишемической болезни сердца /Левина Л.И., Шаповалова А.Б., Семенова Ю.Б.// «Юбилейная научная конференция, посвященная 175-летию со дня рождения С.П. Боткина». Материалы: /Под редакцией Засл. деятеля науки РФ акад. РАМН Б.В. Гайдара, Военно-Медицинская Академия им. С.М. Кирова. – СПб: «Человек и здоровье», 2007. – 400 с. – С. 100.

9. Левина Л.И. Аутоиммунные реакции гуморального и клеточного типа у больных с различными формами стенокардии /Левина Л.И., Шаповалова А.Б.// Вестник Санкт-Петербургского Университета. – Сер.11. – Вып. 4. – 2007. – С. 15–19.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИТМЛ – индекс торможения миграции лейкоцитов

ПЭГ – полиэтиленгликоль

РПГА – реакция пассивной гемагглютинации

РТМЛ – реакция торможения миграции лейкоцитов

РТПГА – реакция торможения пассивной гемагглютинации

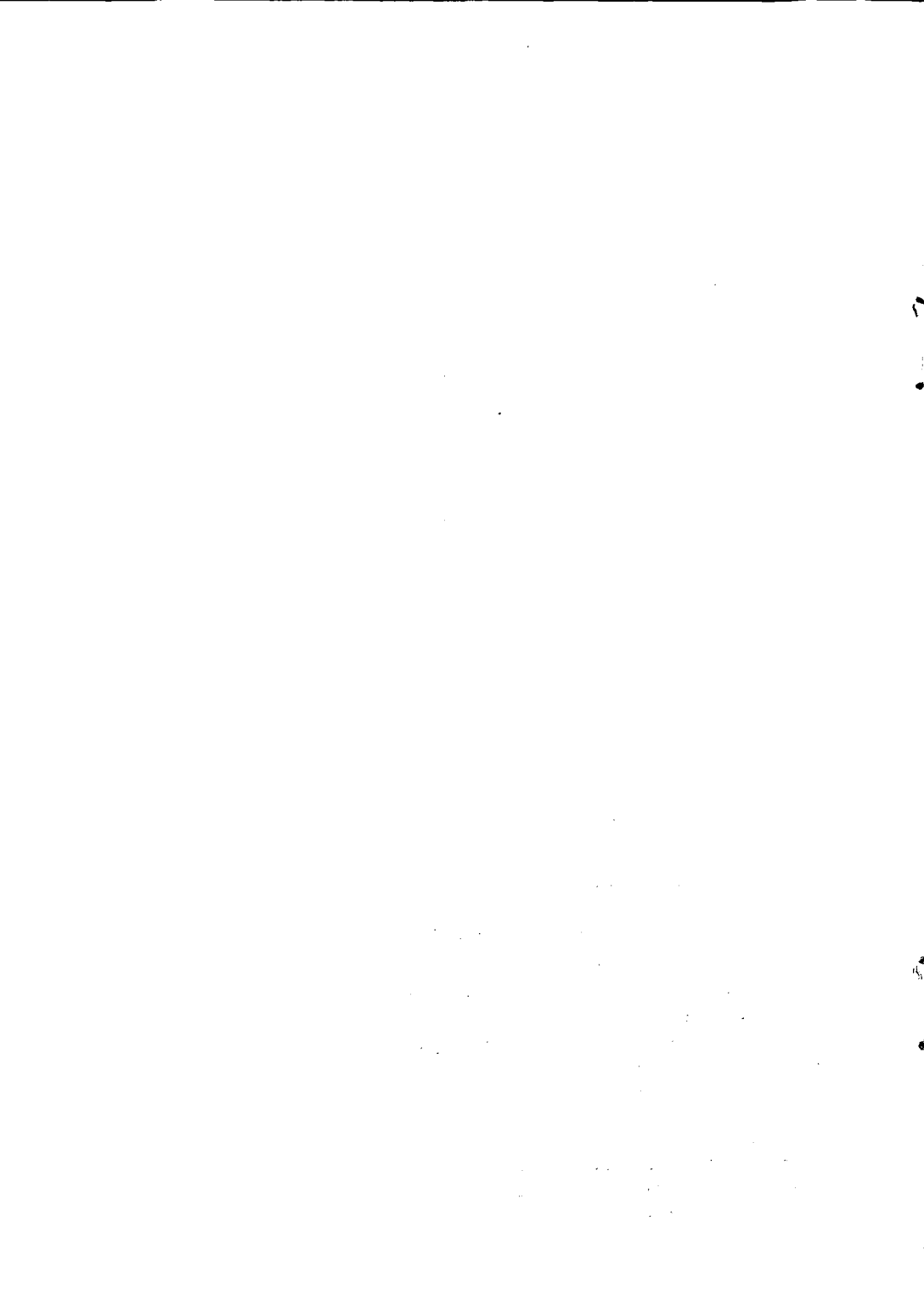
СМ ЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЭКГ – электрокардиография



Подписано в печать 17.04.08 г. Формат 60x84 1/16.
Объем 1.0 п.л. Тираж 100 экз. Заказ 751.

Типография «СПбМАПО» 191015,СПб., ул.Кирочная д.41

3

B-4925

2008A
4925

197