

Г. В. КАВТАРАДЗЕ

К ВОПРОСУ ОБ УЧАСТИИ АУТОИММУННОГО КОМПОНЕНТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

За последние годы накопилось много данных, свидетельствующих об участии иммунологических факторов в патогенезе ишемической болезни сердца, в частности, инфаркта миокарда. Интерес к этому вопросу возрастает еще и потому, что существует мнение о ведущей роли аутоиммунных сдвигов в этиологии атеросклероза [4, 5, 8, 9, 11, 12].

При ишемической болезни сердца сравнительно мало изучена гиперчувствительность замедленного типа, опосредованная иммунокомпетентными клетками—сенсibilизированными лимфоцитами [1, 3, 6, 7, 10, 13].

Исходя из этого, целью нашей работы является выяснение взаимосвязи между образованием циркулирующего сердечного антигена (ЦСАГ) и выраженностью гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), а также взаимозависимости ее показателей на различных этапах ишемической болезни сердца.

Исследована динамика появления ЦСАГ, реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) и внутрикожные пробы с аутологичными лимфоцитами и аутологичной сывороткой.

Материал и методика. На базе НИИ кардиологии МЗ ГССР нами исследовано 166 больных (133 мужчины и 33 женщины в возрасте 30—85 лет) с различными формами ишемической болезни сердца. Из них 61—с острым инфарктом миокарда (ИМ) и 105—с стенокардией (44 с перенесенным ИМ). В качестве контроля использовалась кровь 65 практически здоровых лиц.

Наличие ЦСАГ определялось в 186 сыворотках у 42 больных ИМ, в 147 сыворотках у 35 больных стенокардией без перенесенного ИМ и в 130 сыворотках у 30 больных стенокардией с перенесенным ИМ. Для выявления ЦСАГ нами применялась разработанная в Ин-те экспериментальной медицины АМН СССР реакция торможения пассивной гемагглютинации (РПГА) [5], с использованием кроличьей противосердечной иммунной сыворотки, которая для определения органных антигенов сыворотки является наиболее чувствительной, чем реакции связывания комплемента и преципитации в теле. Реакция оценивалась по ступеням снижения титра противосердечной иммунной сыворотки и считалась положительной, если титр противосердечной сыворотки после добавления к ней исследуемой сыворотки снижался на одну ступень и более. Кровь для выявления ЦСАГ у больных исследовалась 2—7 раз с первого дня заболевания вплоть до выписки. РБТЛ ставили по модифицированному методу [2] у 24 больных стенокардией, у 20—ИМ и у 18—стенокардией с перенесенным ИМ. Для культивирования лимфоцитов в питательной среде № 199 использовали неспецифический стимулятор—фитогемагглютинин производства венгерской и американской фирм «Reanal» и «Difco». Нами применялись также специфические антигены, приготовлен-

ные из миокарда здорового, погибшего от несчастного случая человека и из инфарктированной мышцы сердца (группа крови I(0)). Кроме этого ставили спонтанную бластотрансформацию. Мазок культуры делали на 5-й день со дня инкубации в термостате при 37°C.

Лимфоциты и сыворотка для внутрикожных проб выделялись по желатиновому методу. На внутреннюю поверхность предплечья вводили 3—5 млн. лимфоцитов и 0,1 мл сыворотки. Интенсивность реакции оценивалась в течение 2 час. с момента введения, ежедневно на протяжении 6 час. и через 18—24 часа. Реакция оценивалась как положительная, если диаметр гиперемии и индурации был не более 10 мм. По интенсивности и размерам положительную реакцию делили на слабоположительную (+) 10 мм, положительную (++) 10—19 мм, явно положительную (+++) 20—29 мм и резко положительную (++++) 30—40 мм.

У больных ИМ как РБТЛ, так и внутрикожные пробы исследовались в динамике заболевания.

Результаты исследования. Из 35 человек контрольной группы ЦСАГ был обнаружен лишь у одного; РБТЛ дала следующие результаты: спонтанная (Сп)—3,9%, с фитогемагглютинином (ФГА)—44,5%, с антигеном из нормального миокарда (АгНМ)—0,8%, с антигеном из инфарктированного миокарда (АгИМ)—0,6%. Внутрикожные пробы как на аутолимфоциты, так и на аутосыворотку были отрицательны.

В группе больных со стенокардией без перенесенного ИМ ЦСАГ был обнаружен в 3 сыворотках одного и того же больного (2,9%), полученных в разное время. РБТЛ была усилена в сравнении с контрольной группой, и количество трансформированных клеток в различных ее вариантах таково: Сп— $10,4 \pm 3,2\%$ из которых 3,04% приходится на бластные формы, с ФГА— $40,48 \pm 3,4\%$ и 20,8%, с АгНМ— $10,66 \pm 1,8\%$ и 2,55%, с АгИМ— $18,2 \pm 3,5\%$ и 6,91%.

Из 40 обследованных внутрикожные пробы на аутолимфоциты были положительными в 13 (32,5%) случаях, из них—у 5 больных отмечался (+), у 7 (++) и у 1 (+++). Внутрикожные пробы на аутосыворотку были положительными у 10 больных (25%).

В группе больных ИМ ЦСАГ был в 3 сыворотках (59,1%) 41 больного (97,7%). Он выявлялся в первый же день заболевания, нарастая на 2—3-й день, оставался в большом количестве вплоть до 7—10-го дня, после чего число находок резко снижалось, а на 21-й день ЦСАГ полностью исчезал из кровотока.

РБТЛ у больных этой группы резко усилена в сравнении с группой больных стенокардией. У 20 исследованных больных в течение первой недели заболевания ее степень составляла: Сп— $21,05 \pm 4,2\%$ и 8,1%, с ФГА— $50,03 \pm 5,3\%$ и 31,07%, с АгНМ— $26,73 \pm 6,0\%$ и 12,36%, с АгИМ— $35,15 \pm 4,87\%$ и 18,5%. Особое внимание следует обратить на трансформацию, стимулированную нормальными и инфарктированными сердечными антигенами, где упомянутое усиление более наглядно ($P < 0,05$).

Поставленные в этот же период внутрикожные пробы на аутолимфоциты были положительными в 17 из 36 случаев (48,7%). Степень их интенсивности следующая: (+) у 3 больных, (++) у 10, (+++) у 4.

у 3, (++++) у 1. Внутрикожные пробы на аутосыворотку были положительными у 6 больных (16,6%).

Повторно РБТЛ ставилась на 20—25-й день заболевания. Ее степень оставалась достаточно высокой, хотя и наблюдалась некоторая тенденция к снижению показателей, в основном за счет бластных клеток: Сп— $12,36 \pm 2,1\%$ и $3,68\%$, с ФГА— $48 \pm 4,2\%$ и $22,66\%$ с АгНМ— $21,71 \pm 5\%$ и $8,21\%$, с АгИМ— $32,66 \pm 5\%$ и $13,3\%$.

Средние данные ЦСАГ у больных ИМ в разные сроки заболевания

Давность возникновения ИМ	Число исследован. сывороток	Снижение титра противосердечной сыворотки по ступеням							
		число	%	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5
1-й день	22	19	86,2	8	5	5	—	1	—
2—3-й день	23	22	95,7	5	1	7	1	8	—
4—6-й день	25	23	92,0	2	—	9	3	8	1
7—10-й день	35	31	88,4	13	2	12	—	2	2
11—15-й день	28	13	44,5	10	1	2	—	—	—
16—20-й день	22	3	13,6	3	—	—	—	—	—
21—30-й день	33	—	0	—	—	—	—	—	—
30-й день и более	16	—	0	—	—	—	—	—	—

На данном этапе развития заболевания значительно возрастает частота положительных внутрикожных проб на аутолимфоциты (28 из 33 обследованных). По степени выраженности они представлены следующим образом: (+) у 3 больных, (++) у 21, (++++) у 2, (++++) у 2. Внутрикожная проба на аутосыворотку была положительной у 6 больных (18,1%).

У 20 больных ИМ внутрикожные пробы были поставлены на 5—6-й неделе с начала заболевания. К этому времени количество положительных реакций урежается, составляя на аутолимфоциты—11 (55%) и на аутосыворотку—2 (10%).

В группе больных стенокардией с перенесенным ИМ ЦСАГ обнаружен в 5 сыворотках (3,8%) 2 больных (6,6%) и находился в периферической крови в 1 случае в течение недели со дня поступления, а в другом—15 дней.

Показатели РБТЛ у исследуемых этой группы были следующими: Сп— $21,2 \pm 4,8\%$ и $6,75\%$, с ФГА— $57,38 \pm 5,5\%$ и $27,5\%$, с АгНМ— $20,5 \pm 4,3\%$ и $6,56\%$, с АгИМ— $29,3 \pm 5,6\%$ и $10,77\%$. Эти показатели значительно превышают таковые в группе больных стенокардией ($P < 0,05$). В сравнении с группой больных инфарктом миокарда степень трансформации лимфоцитов хоть и ослаблена, однако статистический анализ не позволил считать это различие достоверным.

У 26 больных внутрикожная проба на аутолимфоциты была положительной (92,5%), из коих у 18 были (++). Частота положительных проб с аутосывороткой составляла 25,9% (7 больных).

Обсуждение результатов. Полученные результаты свидетельствуют, что при инфаркте миокарда денатурированные белковые структу-

ры сердечной мышцы являются носителями аутоантигенных свойств и вызывают перестройку иммунокомпетентной системы организма.

По нашим данным, ЦСАГ поступает в периферическую кровь сразу же после образования некроза миокарда и обнаруживается в высокой концентрации в течение 7—10 дней. Параллельно этому развивается гиперчувствительность замедленного типа к сердечной мышце, о чем свидетельствует усиление РБТЛ. О специфичности этого усиления можно судить и по тому, что особенно интенсивно трансформируется культура лимфоцитов, стимулированная антигеном из инфарктированного миокарда.

В подострой стадии ИМ резко возрастает частота положительных внутрикожных проб на аутологичные лимфоциты. Можно предположить, что ЦСАГ, который к этому времени почти полностью исчезает из периферической крови, распространяется по всему организму и осаждается на поверхностях клеток, делая тем самым более вероятной возможность его встречи с сенсибилизированными лимфоцитами.

В группе лиц с постинфарктным кардиосклерозом ГЗТ выражена намного отчетливее, чем в группе больных стенокардией без указаний на перенесенный ИМ. Хотя в кровотоке этих больных ЦСАГ нами обнаружен лишь в 6,6% случаев, усиление ГЗТ можно объяснить интенсивностью и быстротой вторичного иммунологического ответа, на что указывает и большая частота (92,5%) положительных внутрикожных проб на аутологичные лимфоциты.

Выводы

1. У больных ишемической болезнью сердца, и особенно ИМ, отличаются аутоиммунные сдвиги. Пусковым фактором их развития является поступление в периферическую кровь ЦСАГ, который обнаруживается с 1-го по 10—20-й день заболевания и может служить дополнительным диагностическим признаком ИМ.

2. При инфаркте миокарда происходит усиление ГЗТ, на что указывает наглядная интенсификация РБТЛ, особенно четко выраженная в культуре со специфическим антигеном из инфарктированного миокарда. При ишемической болезни сердца выраженность ГЗТ находится в прямой зависимости с тяжестью течения заболевания.

3. Подтверждением усиления ГЗТ *in vivo* является появление положительных внутрикожных проб на аутолимфоциты, частота которых особенно увеличена в подострой стадии ИМ и у больных стенокардией с постинфарктным кардиосклерозом.

НИИ кардиологии им. М. Д. Цинамдзгвршвили
МЗ ГССР, г. Тбилиси

Поступило 22/1 1976 г.

Գ. Վ. ՔԱՎԹԱՐԱԶԵ

ԱՌՏՈՒՄՄՈՒՆ ԿՈՄՊՈՆԵՆՏԻ ՄԱՍՆԱԿՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՐՏԻ ԻՇԵՄԻԿ
ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ՏԱՐԲԵՐ ՁԵՎԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ն փ ու մ

Սրտի իշեմիկ հիվանդության տարբեր էտապներում հեղինակը հայտնաբերել է փոխադարձ կապ սրտի շրջող անոթների առաջացման և գերազգայնության դանդաղող տիպի արտահայտության միջև:

G. V. KAVTARADZE

THE EFFECT OF AUTOIMMUNE COMPONENT DURING
DIFFERENT FORMS OF ISCHEMIC DISEASE

S u m m a r y

On the different stages of ischemic disease, the author has revealed the interrelation between the development of circulatory heart antigen and the expressed hypersensitivity of delay-action type and the interrelation of its indices.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ахриев М. С. Автореф. канд. дисс. Л., 1974.
2. Брауде Н. И., Гольдман И. Л. Изв. Акад. наук СССР, 1967, 6, 851—860.
3. Исаков И. И., Мыслицкая Г. В., Потапова Л. В., Шутко Г. В. Аутоиммунные реакции и заболевания человека, Л., 1973, 41.
4. Малая Л. Т. Кардиология, 1975, 5, 39.
5. Матешвили Г. Г. Канд. дисс., Л., 1971.
6. Поликарпов В. В. Автореф. канд. дисс., М., 1970.
7. Терехова З. И. Автореф. канд. дисс., М., 1970.
8. Фатенков В. Н. Автореф. канд. дисс., Куйбышев, 1969.
9. Davies D. F. J. Atheroscl. Res., 1969, 10, 2, 253.
10. Friedman E. A., Bardawil W. A., Merrill J. P. Hanau, The New England J. of Med., 1960, 262, 486.
11. Itoh K., Ohkuni H., Kimura E. et al. Jap. Heart J., 1969, 10, 485.
12. Kuch J. Cor et Vasa, 1968, 10, 87.
13. Watson D. W., Styler H. Y. Bolt R. J. Gastroenterology, 1965, 49, 6, 649.