

3-4/2005

СУЧАСНІ ІНФЕКЦІЇ

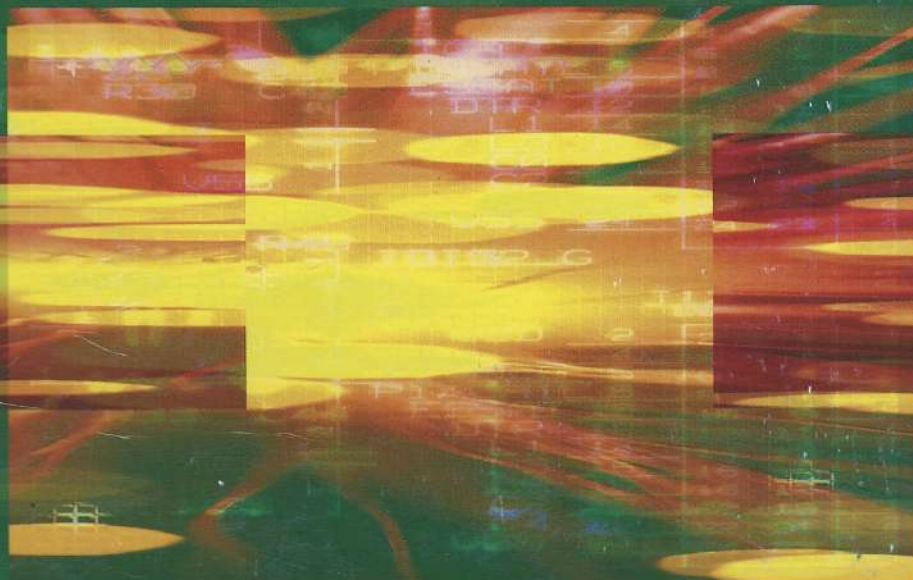
На допомогу практичному лікарю

МОЗ повідомляє

Оригінальні дослідження

Випадки з практики

Огляди, лекції



УДК: 616.127-002.155-007.61-07: 616-006-002.4

ФАКТОР НЕКРОЗУ ПУХЛИН І РЕЦЕПТОРИ ФНП-Р55 У ХВОРИХ НА ДИФТЕРІЙНИЙ МІОКАРДИТ З ГІПЕРТРОФІЄЮ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПРИ ПРОСПЕКТИВНОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ

О.К. ДУДА¹, М.О. ВОДЯНИК², М.Є. ГУМЕНЮК²¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ,
кафедра інфекційних хвороб²Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України

ключові слова:
гіпертрофія міокарда,
дифтерійний міокардит,
фактор некрозу пухлин

Кількість хворих, які мають ускладнення з боку серця після перенесеної дифтерії, з кожним роком збільшується [1, 5, 6]. При проспективному спостереженні у них виявляють стійкі зміни скоротливого міокарда і провідної системи серця [1]. Зміни на ЕКГ залишаються більше 2-х років. Спостерігається зниження вольтажу окремих зубців, подовження електричної систоли, різні порушення провідності тощо. Усе це розцінюється як наслідок перенесеного ДМ — міокардитичний кардіосклероз за Лангом Г.Ф. У частини хворих на ДМ мала місце заміна некротичних КМЦ сполучною тканиною. Утворені вогнища компенсаторної гіпертрофії збережених КМЦ призводили до розвитку систолічної непо-

вноцінності лівого шлуночка (ЛШ) та його дилатації. При обстеженні хворих виявляли розширення фіброзного кільця атріовентрикулярного клапана і розвиток мітральної, а потім і трикуспідальної недостатності — дилатаційна міокардіопатія. Автори вказують, що такі хворі на пізньому етапі хвороби можуть лікуватися у лікарів-кардіологів, терапевтів без достатньої інформації про причини їх серцевої патології [4-6].

У багатьох проведених клінічних дослідженнях доведено, що гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (ГМЛШ) є значним фактором ризику раптової кардіальної смерті. Причиною цього є більша вірогідність виникнення шлуночкових аритмій. Під гіпертрофією міокарда мають на увазі насамперед збільшення розмірів клітин серцевого м'яза. Сама ж ГМЛШ досягається збільшенням як м'язового, так і позам'язового компонентів (насамперед за рахунок пошкодження колагену).

Втрата скоротливих елементів кардіоміоцитів відіграє головну роль у розвитку і розвитку серцевої недостатності [1, 11]. Загибель кардіоміоцитів опосередкована двома головними механізмами: некрозом і апоптозом. На відміну від некрозу, апоптоз часто спостерігається в окремих клітинах. У цей час не виділяються медіатори запалення, а в оточуючих тканинах не спостерігають розвиток вторинної запальної реакції [6, 7, 10].

Завдяки апоптозу здійснюється фізіологічно програмована загибель клітин у процесі ембріогенезу і звичайної життєдіяльності тканин. Апоптоз відіграє важливу роль при різноманітних патологічних процесах, у тому числі й інфекційних. Kawano H. та співавт. [10] встановили наявність апоптозу при міокардиті гострого і хронічного перебігу. На сьогоднішній день патогенетичний механізм активації апоптозу вільними радикалами до кінця не встановлений. Головну роль у розвитку цього процесу відіграє фактор некрозу пухлин (ФНП). У хворих на міокардит ФНП- α є автокринним співучасником міокардіальної дисфункції і смерті кардіоміоцитів. Під впливом місцевосинтезованого ФНП- α відбувається гіпоксична міокардіальна дисфункція внаслідок прямої депресії контрактильності та індукції кардіоміоцитів.

Біологічна активність ФНП- α є опосередкована агентами, які зв'язуються зі специфічними високоафінними мембранними рецепторами (ФНП-Р з молекулярною масою 55 кДа — рецептор I-го типу і масою 75 кДа — рецептор II-го типу; ФНП-Р55 і ФНП-Р75). У сироватці та інших біологічних рідинах визначають розчинений ФНП-Р (рФНП-Р), який є позаклітинним доменом мембранно-асоційованого ФНП-Р [8].

Загальна характеристика хворих та методи

Обстежено 40 хворих, які перенесли дифтерію різного ступеня тяжкості й ускладнену дифтерійним міокардитом. Хворі лікувались та були обстежені в інфекційному відділенні ЦМКЛ м. Києва у 1996-2000 рр. Частина з них була переведена до кардіологічного відділення. Хворих виписували зі стаціонару після відновлення порушених



Рис. 1. Розподіл хворих на ДМ за ступенем тяжкості дифтерії

внаслідок ускладнень функцій. За ними проводили диспансерний нагляд на амбулаторному етапі. Проспективне спостереження становило від 6 до 12 місяців.

Вік хворих був від 19 до 68 років (у середньому $33,5 \pm 3,7$ років); чоловіків — 18 (45%), жінок — 22 (55%). Частота виникнення і ступінь тяжкості ускладнень з боку різних органів та їх комбінації частіше збігалися з проявами тяжкості дифтерії. За ступенем тяжкості дифтерії хворі розподілилися наступним чином: дифтерія легкого ступеня була у 32,3% хворих, середньої тяжкості — у 52,2%; тяжкого — у 14,5% (рис. 1).

Діагноз "дифтерія" встановлювали на підставі типових клінічних проявів та бактеріологічного підтвердження — шляхом виділенням *Corynebacterium diphtheriae*. Діагноз "міокардит" встановлювали відповідно до критеріїв Нью-Йоркської асоціації кардіологів (НУНА), 1964, 1973 рр. з доповненнями Палесса Н.Р. та співавт., 1982 та Новікова Ю.І., 1988.

При обстеженні хворих у катамнезі ретельно вивчали анамнез, аналізували скарги в різні періоди хвороби, дані об'єктивного дослідження (пульс, артеріальний тиск); електрокардіографічне (ЕКГ) дослідження в динаміці.

Хворим проводили ультразвукове дослідження серця на апараті "SIM 5000 plus Biomedica" (Італія). Ультразвукове секторальне сканування серця дозволило спостерігати в динаміці за зображенням структур серця від аорти до його верхівки, від передньої стінки правого шлуночка до

задньої стінки лівого шлуночка в широкому діапазоні положень сканера. Ехо-КГ дослідження проводили в стандартних положеннях датчика: парастернальній позиції датчика — довгій осі лівого шлуночка та короткій осі на рівні мітрального клапана, капілярних м'язів, верхівки, а також з апікальних позицій серця. Використовували поділення міокарда лівого шлуночка на 16 сегментів, запропоноване Американською асоціацією ехокардіографії.

Масу міокарда лівого шлуночка розраховували за формулою, запропонованою R. Deve-reux і N. Reichek [9]:

$$\text{ММЛШ} = 1,04 [(ТМШПд + ТЗСАШд + \text{КДР лш})^3 - (\text{КДРлш})^3] - 13,6; \text{де:}$$

ТМШПд — товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу;

ТЗСАШд — товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу;

КДРлш — кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка.

На підставі отриманих даних розраховували індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) — співвідношення маси міокарда лівого шлуночка до площі поверхні тіла. Критерієм гіпертрофії ЛШ згідно з Фрамингемським дослідженням є значення ІММЛШ у чоловіків — 134 г/м² і більше; у жінок — 110 г/м² і більше [11].

У хворих, які перенесли дифтерію з ускладненням ДМ, при динамічному спостереженні визначали фактор некрозу пухлин (ФНП). Для цього використовували наступні системи: рекомбінантний ФНП людини (питома активність 4×10^7 од/мг), отриманий від Fermentas МВІ (м. Вільнюс, Литва) і НВО "Вектор" (м. Бердськ, Росія). Біологічний стандарт ФНП людини (№ 87/650) отримано від NIBCS (National Institute for Biological Standards and Control, Hertfordshire, England). Високо очищені препарати р55 і р75 рФНП-Р, мкАт проти р55 (mAb № 20) і р75 (mAb № 13), а також анти-р55 пкАт люб'язно надані проф. Wallach D. (Weizmann Institute of Science, Rebovot, Israel). Всі біологічні реагенти отримані від Sigma Chemical Co., USA.

Біологічну активність ФНП оцінювали за цитотоксичною дією на клітини L929 і НЕР-2 у тесті з кристалічним фіолетовим (Aggarwal et al., 1985) і за апоптозним ефек-

том на клітини U973 в тесті з ³Н-тимідином (Higuchi et al., 1995). Імуноферментний аналіз виконували на спеціальному обладнанні фірм Wallas (Фінляндія) і Labsystems (Фінляндія). Включення ³Н-тимідину вимірювали на приладі Betaplate (Wallas, Фінляндія).

Отримані результати проведених досліджень обробляли методами варіаційної статистики. Вірогідність відмінностей при порівнянні середніх арифметичних значень визначали за допомогою критерію Стюдента, а при порівнянні частоти ознаки — методом альтернативного варіювання. Для статичного аналізу також використовували наступні тести: (1) тест Колмогорова-Смирнова для нормального розподілу; (2) t-тест Стюдента і U-тест Mann-Whitney для порівняння середніх величин у непарних вибірках; (3) тест Wilcoxon для порівняння середніх величин у парних вибірках; (4) кореляційний і регресивний аналіз. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$. Кореляційний аналіз показників проводили за допомогою пакета прикладних програм Statistica (версія 5.3).

Контрольну групу становили 25 здорових людей. Групи спостереження були близькі за віком та статтю.

Інформативність діагностичних і диференціально-діагностичних ознак оцінювали шляхом визначення чутливості, специфічності та цінності передбачення за загальнозживаними формулами.

Результати та їх обговорення

Порівняльна оцінка вмісту ФНП у хворих залежно від гіпертрофії міокарда

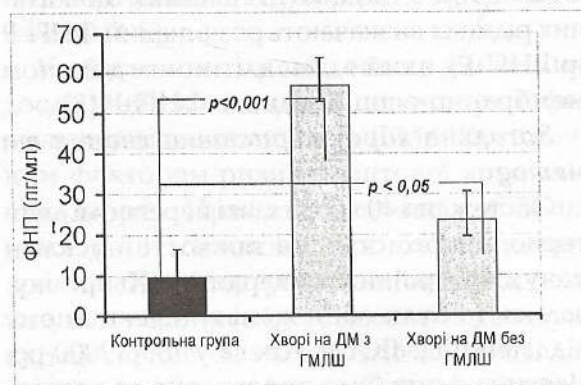


Рис. 2. Співвідношення ФНП з ГМЛШ у хворих на ДМ при проспективному спостереженні

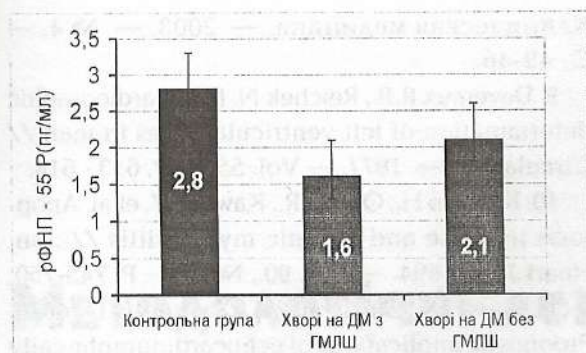


Рис. 3. Співвідношення р-ФНП-55Р і ГМЛШ у хворих на ДМ при проспективному спостереженні

лівого шлуночка (ГМЛШ) показала, що при нормальних показниках маси міокарда лівого шлуночка його рівень становив $23,6 \pm 3,5$ пг/мл. Це вірогідно перевищило показник у контрольній групі ($p < 0,05$) (рис. 2).

У групі хворих з ГМЛШ вміст ФНП був значно вищим — $57,6 \pm 4,7$ пг/мл. Показник вірогідності порівняно з контрольною групою був $p < 0,001$ (рис. 3).

Рівень рФНП-Р у сироватці крові не завжди корелює з рівнем ФНП. Абсолютна концентрація рФНП-Р частіше є значно вищою порівняно із вмістом ФНП (іноді у 20-30 разів). Рівень ФНП також частіше корелює з проявами серцевої недостатності.

рФНП-Р є антогоністом ФНП- α . Він блокує його дію та/або конкурує за зв'язування з рецепторами мембран. Одночасно може виконувати роль "резервуара" ФНП- α в організмі. Уповільнюється його дисоціація із тримера в неактивний мономер шляхом зв'язування з цитокіном. Обидва типи рФНП-Р визначаються також

у крові здорових осіб. Їх рівень значною мірою був підвищений при наявності захворювань, пов'язаних з активацією клітинного імунітету: інфекційних, аутоімунних та за наявності серцевої недостатності.

Середній рівень рФНП-55Р у хворих на ДМ був нижчим, ніж у контрольній групі. Підвищення рівня рФНП-55Р не відзначено у жодному випадку у хворих з проявами серцевої недостатності.

Встановлена вірогідна пряма кореляційна залежність між віком пацієнта і рівнем рФНП-55Р у сироватці крові. У хворих віком старше 50 років середній рівень рФНП-55Р був більш високим, ніж у пацієнтів молодшого віку ($p < 0,05$).

Таким чином, при наявності гіпертрофії міокарда лівого шлуночка у хворих на ДМ при проспективному спостереженні протягом 6-12 місяців спостерігається вірогідне підвищення ФНП порівняно з групою контролю ($p < 0,001$). У хворих без ГМЛШ підвищення ФНП було дещо меншим, але вірогідно вищим порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Наявність ознак апаптозу дає можливість розцінювати його як додатковий патогенетичний фактор ГМЛШ і можливість його впливу на розвиток аритмічного ускладнення у віддалені терміни хвороби.

ФНП може розглядатися як аутокринний співучасник міокардіальної дисфункції у хворих на ДМ, який діє шляхом прямої депресії контрактильності та індукції апоптозу кардіоміоцитів. Модуляція ФНП розглядається як реальна мета клінічної медицини у лікуванні хворих на ДМ.

Отримані результати потребують подальшого дослідження з метою підтвердження цих припущень.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова Е.Н., Ткаченко Л.А., Казаков В.Е., Дуда А.К. Изменения систолической и диастолической функций левого желудочка у больных с дифтерийным миокардитом по данным доплерэхокардиографического исследования // Український кардіологічний журнал. — 1999. — № 4. — С. 48-52.
2. Бабак О.Я., Немцова В.Д., Шапошникова Ю.Н. Апоптоз и его роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Современное

состояние вопроса // Український терапевтичний журнал. — 2004. — № 2. — С. 4-11.

3. Водяник М.О. Коопераційні моноклональні антитіла проти фактора некрозу пухлин (TNF) людини: Автореф. дис... канд. біолог. наук: 14.03.08.— К., 2001. — 20 с.

4. Возианова Ж.И. Дифтерия // Инфекционные и паразитарные болезни в 3-х томах. — К.: Здоров'я, 2000. — Т.1.— С. 199-233.

5. Возианова Ж.И. Дифтерия (клиническая лекция). — К., 1995. — 43 с.

6. Коваленко В.М., Ілляш М.Г., Бази́ка О.Є. Міокардит: сучасні аспекти патогенезу та діагностики // Український ревматологічний журнал. — 2001. — № 1(3). — С. 18-22.

7. Симоненко В.Б., Бойцов С.А., Глухов А.А. Апоптоз и патология миокарда // Клиническая медицина. — 2000. — № 8. — С. 12-16.

8. Степанец О.В., Чичасова Н.В., Насонова М.Б. и др. Растворимый рецептор ФНО- α с молекулярной массой 55 кДа при ревматоидном артрите: клиническое значение //

Клиническая медицина. — 2003. — № 4. — С. 42-46.

9. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man // Circulation. — 1977. — Vol. 55. — P. 613 - 618.

10. Kawano H., Okada R., Kawano Y. et al. Apoptosis in acute and chronic myocarditis // Jpn. Heart J. — 1994. — Vol. 90., № 6. — P. 745-750.

11. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 322. — P. 1561 - 1566.

УДК: 616.127-002.155-007.61-07: 616-006-002.4
А.К. Дуга, М.А. Водяник, М.Е. Гумениук

Фактор некроза опухолей и рецепторы ФНП-Р55 у больных дифтерийным миокардитом с гипертрофией миокарда левого желудочка при проспективном наблюдении

Проведено проспективное исследование фактора некроза опухоли у 40 больных, перенесших ДМ через 6-12 месяцев от момента выявления заболевания. Провели сопоставление показателей фактора некроза опухоли с проявлениями гипертрофии миокарда левого желудочка. Установлено, что у больных с гипертрофией миокарда левого желудочка повышение показателей ФНО было достоверно выше.

UDC: 616.127-002.155-007.61-07: 616-006-002.4
A.K. Duda, M.A. Vodyanik, M.E. Humenyuk

Factor necrosis of tumor at a patients of diphtheritic myocarditis with the hypertrophy of the myocardium left ventriculum at prospective supervision

It is carried out prospective research of the factor necrosis of tumours at 40 patients who have transferred DM in 6-12 months from the moment of revealing of disease. Have lead comparison of parameters of the factor necrosis of tumours with displays of a hypertrophy of a myocardium left ventriculum. It is established, that at patients with a hypertrophy of a myocardium left ventriculum increase of parameters FNT was authentic above.