

**В. С. Шевченко**

## **Аутоімунні процеси та біосумісність при вогнищевих ураженнях ендотелію серця та його судин**

*При иммуноклеточных процессах в эндотелии у больных атеросклерозом с поражением коронарных сосудов и эндокардитом выявлена фазная динамика естественного иммунитета, представленного разнотипными  $Ca^{2+}$ -регулируемыми аутопреципитирующими протеинами неклонального распознавания поверхностных мембраноклеточных компонентов (МК).*

*При атеросклерозе реакция организма на экспозированные МК выражена в основном в виде усиленного синтеза катодного комплемент-С3-подобного протеина, а при эндокардите — в виде его потребления с образованием анодного аутопреципитина и усиленного синтеза аутопреципитирующего иммуноглобулина G. Эти мембранотропные аутоиммунные реакции, идентичные реакциям организма на чужеродные компоненты, дифференцировано причастны к развитию как основного заболевания, так и осложненной операции на сердце с использованием транс- и имплантатов, а потому должны учитываться при мембраностабилизирующей и иммунокорректирующей терапии реципиентов.*

### **Вступ**

Відомо, що вогнищеві зміни ендотелію: переважно метаболічні при атерокоронаросклерозі та екзогеннозапальні при клапанних ендокардитах [4, 5] — тією чи іншою мірою розпізнаються імунологічно як чужинні. Інфільтрування імунорозпізнавальними клітинами і відкладення імуноглобулінів G та інших білків у таких вогнищах має хвильовий, фазний характер [2, 3, 7, 16, 20, 26]. Ці первинні процеси в серці та судинах можуть синергійно суміщатися по фазі з вторинними, що викликані при відновних операціях використанням системи штучного кровообігу (ШК) [6] та інших ксенобіотиків по різному біонесумісних з організмом реципієнта, а тому спроможних викликати утворення аутореагуючих білків. Зокрема, чужинні, у т. ч. мікробні агенти індукують в організмі ранньофазну трансформацію комплемент-С3-подібного протеїну (СЗПП) з утворенням анодного аутопреципітину (ААП) та пізньофазний синтез аутопреципітуючого імуноглобуліну G (АП-IgG), що комплементарні до поверхневого мембраноклітинного компоненту (МК) [12, 13].

Мета роботи — встановити особливості та значимість цих імуномембранотропних реакцій при відборі та підготовці хворих на ендокардити та атеросклероз коронарних судин до операцій протезування клапанів (ПК) серця синтетичними імплантатами та аортокоронарного шунтування (АКШ) венозними трансплантатами.

© В. С. Шевченко

## **Методика**

Обстежено 192 хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) і 342 хворих на ендокардити клапанів (274 ревматичний і 68 інфекційний) переважно на стадії безповоротних тканинних змін внаслідок імуноклітинних, склерозуючих і кальцінізуючих процесів, а також 70 практично здорових осіб, донорів крові (контроль). У сироватці крові обстежених визначали відношення СЗПП/ААП і АП-IgG за реакцією з водноекстрагованим тканинним тест-МК відповідно методами зустрічної спонтанної імунодифузії за Оухтерлоні [24] і зустрічного імуноелектрофорезу (ЗІЕФ) за Бедаридом [18]. Диференціювали, імуноелектрофоретично за Грабарем [19] — ААП в анодній зоні, СЗПП у вигляді асиметричної одно- або двоххвильової лінії в «β» зоні та АП-IgG в «γ» зоні; за прямою або зворотною залежністю від регуляторної дії  $Ca^{2+}$  — в агарі, з'єднаному з ЕДТА для хелатування  $Ca^{2+}$  [14], лінія ААП не утворювалась, лінія СЗПП роздвоювалась, а лінія АП-IgG утворювалась не тільки при ЗІЕФ, а й при спонтанній зустрічній імунодифузії; по тепловій лабільності [15] СЗПП, але стабільності ААП і АП-IgG. Ідентифікували в реакції на імунологічну міру ідентичності [25]: СЗПП і АПП — за неповним злиттям їх ліній з утворенням «шпори»; АП-IgG і офіційний препарат донорського IgG за повним злиттям їх ліній у єдину дугу преципітації, а також за відсутністю перетину та еквівалентної інтенсивності цих ліній і лінії, утвореної стандартною анти-IgG-моноспецифічною сироваткою. АП-IgG та СЗПП ідентифікували як фактори натурального імунітету за повним злиттям ліній, утворених тестованими і донорською сироватками, а також сироваткою, отриманою як контрольна з пуповинної крові при першій неускладненій вагітності [1]. Вміст аутопреципітинів у сироватці крові виражали в середньгеометричному ( $M \pm m$ ) логарифмі від зворотного значення титру.

Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням критерію *t* Стьюдента.

## **Результати та їх обговорення**

У жодного з 70 донорів у суцільній сироватці одноразовим обстеженням ААП не було виявлено. При ІХС у 25 з 192 (13 %) осіб ААП виявлено переважно у суцільній сироватці, а не при її титруванні. Усі хворі з ААП і лише 134 із 167 (80 %) без ААП потребували хірургічного коригування коронарного кровообігу в зв'язку з атеросклеротичним звуженням судин. При ревмоендокардиті утворення ААП було у 43 із 274 (16 %) осіб з титром  $2,75 \pm 0,07$ , а при інфекційному ендокардиті — у 21 із 68 (31 %) хворих з титром  $3,87 \pm 0,08$ , тобто значно інтенсивніше, ніж при ІХС. При цьому у 33 із 43 (77 %) хворих на ревмоендокардит з ААП і у 18 із 231 (12 %) осіб без ААП ( $P < 0,05$ ) ураження клапанів були численними, а хворі на інфекційний ендокардит з ААП, на відміну від хворих без ААП перед ПК потребували більш інтенсивної терапії інфекційного процесу, або навіть незважаючи на неї, залишалися неоперабельними.

У реакції на імунологічну ідентичність «доопераційні» ААП були повністю подібними до тих ААП, котрі вибірково, дискретно і з меншою тривалістю вільної циркуляції в крові були індуковані у хворих відповідними

мембраномодифікуючими ксенобіотиками на послідовних етапах операції: після введення анестетиків з міорелаксантами — гепарину — підключення системи ШК — введення протаміну. Тому слід вважати, що при ендокардитах і атерокоронаросклерозі, зокрема, в грануломах і гранулоподібних атеромах також відбувається дезінтеграція мембрани клітин з експозицією адгезивних МК, які розпізнаються неклонально [17, 23] як біонесумісні та супроводжуються утворенням ААП.

При ендокардитах, з огляду на інтенсивне та тривале утворення «доопераційних» ААП, що підтверджується контрольними дослідженнями з одного та багатодобовими інтервалами, експозиція МК і порушення ендотеліального бар'єра [26] значніші, ніж при ІХС. Це тим більше сприяє розвитку інфекції, що внаслідок реципроктних відношень ААП і СЗПП [13], а також пригніченого аутореактивного синтезу СЗПП у хворих на ендокардит, на відміну від хворих на ІХС, знижується природна резистентність. Так, за нормального титру СЗПП ( $6,39 \pm 0,06$ ) у сироватці крові донорів, його рівень при ІХС був підвищеним до  $8,55 \pm 0,07$ ; ( $P < 0,01$ ). А при ендокардитах він загалом істотно не перевищував такого у донорів і був реципроктно зниженим у осіб з ААП.

Багаторазове утворення вільно циркулюючого ААП і його комплексування з МК до, під час та після операції підвищує чутливість організму, сенсебілізує до дії таких комплексів з периопераційними ускладненнями, у першу чергу, серцево-судинними (гострі порушення кровообігу, в тому числі інфаркт міокарда), та інфекційними. Проте при ендокардитах, внаслідок гіпореактивності організму щодо індукції синтезу СЗПП під дією МК, «доопераційні» ААП домінують над вторинно утвореними в основному на пізніх і рідше на ранніх етапах ШК, і визначають розвиток зазначених ускладнень. Вони виникли у 54 із 60 (96 %) прооперованих хворих на ендокардит, у яких ААП виявлено до операції, і тільки у 77 із 278 обстежених без «доопераційних» ААП ( $P < 0,001$ ).

Навпаки, при атеросклерозі коронарних судин до операції АКШ трансформація СЗПП з утворенням ААП менш інтенсивна, а аутореактивний синтез СЗПП посилений (найбільше при прогресуючій стенокардії), і тому особливе значення у виникненні й обтяженні периопераційних ускладнень має більш інтенсивне утворення і витрачання ААП уже на ранішніх (до ШК) етапах операції: після введення хворому анестетиків з міорелаксантами та гепарину [9, 10]. Але і за цих умов, кількість ускладнень при АКШ у хворих на атеросклероз із первинними (генуїніними) ААП: у 20 із 25 (81 %) осіб — значно ( $P < 0,001$ ) вища, ніж у хворих без таких ААП: 25 із 134 (19 %) осіб.

Пізньюфазний аутопреципітуючий протеїн АП-IgG виявлено в усіх донорських сироватках крові з титром  $8,21 \pm 0,07$ . Порівняно з цим рівнем його титр у крові при атеросклерозі змінений не значно ( $8,47 \pm 0,08$ ), при ревмоендокардиті — помірно підвищений ( $9,88 \pm 0,09$ ), а при інфекційному ендокардиті різко підвищений ( $11,07 \pm 0,11$ ;  $P < 0,001$ ). Підвищений титр у крові IgG, що аутореагує з поверхневим МК, у хворих на ендокардит, особливо інфекційний, виявляється й іншими методами, наприклад гемаглютинацією [8, 11] і відповідає вмісту IgG, що реагує з анти-IgG [7, 22].

Таким чином, у нозологічному ряді вогнищевих уражень ендотелію: атеросклероз — ревмо — та інфекційний ендокардит — у цілому встановлено різнонаправленість аутоімунних мембранотропних реакцій організму: низхідна динаміка показників СЗПП, але висхідна — ААП і АП-IgG. Однак у окремо взятих хворих внаслідок фазного характеру ці процеси не збігалися в часі.

Раніше [9, 11, 12] фазне утворення ААП і IgG, що аутореагують із поверхневим МК, спостерігалось під час і після ПК і АКШ, як прояв рівня біосумісності організму реципієнта з розчинними і твердими ксенобіотиками, а також артерій — «реципієнтів» з венозними аутоотрансплантатами. Так, у ранній фазі, швидкість розвитку і тривалість якої пропорційні частоті та важкості периопераційних ускладнень, послідовно утворюється ААП і знижується вміст аутореагуючого IgG. Однак у пізній фазі вільноциркулюючий ААП зникає, вміст IgG, що був комплексованим з МК, відновлюється або перевищує початковий. Тому можна вважати, що ААП, який швидко утворюється та існує у вільному стані протягом короткого часу при первинному неклональному розпізнаванні [17] чужорідних або власних компонентів, що стали сторонніми, поряд з СЗ-комплементам і цитокінами [21] має значення для ініціації імунного запалення та стимуляції наступного поліклонального синтезу IgG. Останньому ж традиційно відводиться роль у завершенні або хронізації запалення та компенсації зниженої природної резистентності організму.

Внаслідок фізіологічної значимості полівалентна самодостатня активність як СЗПП/ААП [13], так і АП- IgG відносно мембрани клітин в організмі строго контролюється кальцієм та спеціальним сироватковим інгібітором, дія якого усувається зокрема при ЗІЕФ, що підтверджується модельним дослідженням. Так, у реакції спонтанної зустрічної імунодифузії тест-МК і сполук офіціального очищеного препарату IgG з пробами донорських сироваток (n = 10) преципітаційна лінія не утворювалася, на відміну від еквівалентних, у тих же об'ємних співвідношеннях, сполучень IgG з контрольним 0,9 %-м розчином NaCl, що утворюють таку лінію. Поєднання тест-МК з офіціальним препаратом альбуміну (n = 10) також інгібувало утворення сироватки ліній АП- IgG і СЗ ПП/ААП.

Отже, саме альбумін є протектором змінених клітинних мембран від дії цих аутопреципітинів (з переключенням її на мікробні мішені), що дозволяє використовувати його в мембраностабілізуючій і імуннокоригуючій терапії.

Таким чином, визначення мембранотропних аутопреципітинів неклонального розпізнавання МК у хворих на атеросклероз і ендокардит дозволяє на доопераційному етапі диференціювати та коригувати фази загострення і хронізації імунного запалення і таким чином уникнути його потенціювання та відповідних ускладнень при операціях ПК і АКШ за умов порушеної біосумісності.

## **Висновок**

У хворих на атеросклероз коронарних судин і ендокардитклапанів розвиваються різнонаправлені аутоімунні мембранотропні реакції, котрі можуть

загострюватися внаслідок суміщення по фазі з аналогічними реакціями, що викликані ксенобіотиками та тканинно-гетеротопними аутоотратрансплатами при операціях. Показники цих реакцій потрібно диференційовано враховувати при мембраностабілізуючій імунокоригуючій підготовці хворих до протезування клапанів і атерокаронарного шунтування.

**Shevchenko V.S.**

### **AUTOIMMUNE PROCESSES AND BIOCOMPATIBILITY AT THE LOCAL DAMAGES OF ENDOTHELIUM OF THE HEART AND ITS VESSELS**

At immunoproduktive processes in endothelium of patients with coronary atherosclerosis and endocarditis a phase dynamics of innate immunity represented by polytypic  $Ca^{2+}$ -dependent autoprecipitating proteins of nonclonal recognition of surface cell membrane components (CMC) have been revealed. In case of coronary atherosclerosis the organism reaction to expressed CMC is manifested basically by intensified synthesis of cathodic complement-C3-similar autoprecipitin, but in case of endocarditis — by consumption of one with formation of anodic autoprecipitin and by intensified synthesis of autoprecipitating immunoglobulin G. These membranotropic autoimmune reactions are identical with the organism reactions to alien (heterologous) agents and differentially participate in development both of basic disease and perioperational complications after cardiac operations using trans- and implantats, hence, they should be taken into account during membrane-stabilising and immunocorrecting therapy of recipients.

*Institute of Cardiovascular Surgery  
of Academy of Medical Sciences of Ukraine*

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Караулов А. В. Клиническая иммунология. — М.: Мед.информ.агентство, 1999. — 603 с.
2. Карпов Р. С., Дудко В. А. Атеросклероз. Томск, 1998. — 655 с.
3. Климов А. Н., Сафронов Б. Н., Зубжицкий Ю. Н. Иммунокореактивность и атеросклероз. — М.: Медицина, 1986. — 191 с.
4. Кнышов Г. В., Фуркало С. Н., Урсуленко В. И. и др. Возможности прогностической оценки состояния аортокоронарных трансплантантов и динамика изменений коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 1994. — №2. — С.27-31.
5. Кнышов Г. В., Бендет Я. А. Приобретенные пороки сердца. К. — 1997. — 279 с.
6. Максименко В. Б., Кнышов Г. В. Анестезия и интенсивная терапия при операциях на открытом сердце. К., 1996. — 130 с.
7. Насонова В. А., Астапенко М. Г. Клиническая ревматология. — М.: Медицина, 1989. — 590 с.
8. Шевченко В. С. Взаимодействие С3-подобного белка-преципитина и аутоантитела к мембранному криптоантигену в иммунном воспалении при операциях на сердце с искусственным кровообращением. — В кн.: 2-я научн. Конф. ассоции сер.-сосуд. хирургов Украины. — К., 1994. — С.166.
9. Шевченко В. С. Потенциально патогенетическое значение образования С3-производных анодных преципитинов у больных при операциях на сердце с искусственным кровообращением. — В кн.: 3-я научн. конф. ассоциации сер.-сосуд. хирургов Украины. — К., 1995. — С.151.

10. Шевченко В. С. Ранние волнообразные иммунные реакции у больных атеросклерозом при аортокоронарном шунтировании // Укр. кардиол. журн. Приложение к №3. — 1996. — С.162.
11. Шевченко В. С. Утворення аутоімунних комплексів як показник бінесумісності при відновних операціях на серці // Фізіол. журн. — 1999. — **45**, №3. — С.69-73.
12. Шевченко В. С. Гуморальні реакції бінесумісності у ранньому періоді після гетеротопної аутотрансплантації вен у коронарне русло та імплантації синтетичних клапанів серця // Там же. — 1999. **45**, №5. — С.112-116.
13. Шевченко В. С. Сравнительное исследование уровней аутопреципитирующего иммуноглобулина G при эндогенно бинесовместимых поражениях эндотелия сердца и коронарных сосудов. — В кн.: Сердечно-сосудистая хирургия. Киев, 1999, вып.7. — С.311-312.
14. *Complement* / Eds Muller-Eberhard H., Miescher P. — Berlin, 1985. 215p.
15. Doussset J. Immuno-hematologie. — Paris, 1959. — 514p.
16. Edmonds J., Huges G. Lecture notes on rheumatology. — Oxford, 1985. — 307 p.
17. Fearon H., Locksley R. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response // Science. — 1996, **272**. — P.50-54.
18. Friemel H. Immunologische arbeitsmethoden. — VEB Gustav Fisher Verlag Jena. — 1984. — 472 p.
19. Grabar P., Burtin P. Immunoelectrophoretic analysis. — Amsterdam, 1964. — 474 p.
20. Hansson G. Immune and inflammatory mechanisms in the development of atherosclerosis // Brit. heart J. — 1993. — **69** (Suppl.) — P. 38-41.
21. Lin Y., Chang D., Shiao M. et al. Cytokine production during hemodialysis: effects of dialytic membrane and complement activation // Amer. J Nephrol. — 1996. — **16**, №4. — P. 293-299.
22. Maisch B., Mayere, Shubert U. et al. Immune reactions in infective endocarditis // Ann.heart J. — 1983. — **106**. — P. 338-345.
23. Medzhitov R., Janeway C. Innate immunity: the virtues of nonclonal system of recognition // Cell. — 1997. — **91**, №3. — P. 295-298.
24. Ouhterlony G., Nilson L. Immunodiffusion and immunoelectrophoresis. — In Handbook of experimental immunology V1. — Oxford, 1978. — P 9-1- 9-41.
25. Poul W. Fundamental immunology. — N.-Y., 1984. — 414 p.
26. Waller B. Pathology of the heart and great vessels. — N.-Y, 1988. — 461 p.

*Ин-т серцево-судин. хірургії  
АМН України, Київ*

*Матеріал надійшов  
до редакції 21.03.2000*