

УДК 612.017.1:616.127-002-009.54]-053.2

## ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С НЕРЕВМАТИЧЕСКИМ МИОКАРДИТОМ И КАРДИОМИОПАТИЕЙ

*А.Т. Маткасымова, А.А. Муратов, Д.К. Кудаяров, А.Ж. Болотбекова*

Представлены результаты анализа показателей иммунного статуса при различных формах неревматического поражения сердца у детей. При изучении клеточного звена иммунитета выявлено развитие вторичного иммунодефицитного состояния у больных с неревматическим миокардитом и кардиомиопатией.

*Ключевые слова:* неревматические поражения сердца; дети; иммунный статус.

---

## PECULIARITIES OF IMMUNE STATUS IN CHILDREN WITH NONRHEUMATIC MYOCARDITIS AND CARDIOMYOPATHY

*A.A. Matkasymova, A.A. Muratov, D.K. Kudayarov, A.J. Bolotbekova*

There are results of immune indicators analysis with different forms of nonrheumatic damage of heart in children. The development of secondary immunodeficiency conditions was revealed during the study of cellular immunity in patients with nonrheumatic myocarditis and cardiomyopathy.

*Key words:* nonrheumatic damage of heart; children; immune status.

Болезни миокарда неревматического генеза являются одной из распространенных патологий сердца у детей [1–3]. Необходимо отметить, что в последние годы отмечается увеличение доли этих заболеваний в структуре болезней сердца [4]. Сложность проблемы неревматических поражений сердца (НПС) заключается в отсутствии специфических клинических признаков заболевания, частым развитием застойной сердечной недостаточности (ЗСН), аритмий сердца, тромбоэмболии и высоким уровнем летальных исходов [4, 5]. Значительно затруднена, особенно у детей младшего возраста, дифференциальная диагностика тяжелых и прогностически серьезных форм НПС. НРМ и кардиомиопатии (КМП) являются одной из частых причин синдрома внезапной смерти детей [1].

Изучение иммунного статуса при неревматических поражениях сердца дает достаточную информацию о состоянии иммунитета больного, изменения при этом являются фазовыми и отражают уровень реактивности организма. По мнению С.Г. Осипова (1989), изменения клеточного иммунитета нарастают параллельно с прогрессированием тяжести заболевания, и дефицит нарастает с развитием застойной сердечной недостаточности [6]. При длительном присутствии антигена в мио-

карде и нарушениях иммунорегуляторных процессов острый миокардит переходит в аутоиммунное заболевание, которое сопровождается увеличением выработки антикардиальных антител, усилением клеточной иммунной реакции, циркуляцией иммунных комплексов в крови и фиксацией их в миокарде, что значительно усугубляет поражение сердечной мышцы [6–8].

Цель исследования – изучение показателей иммунного статуса при различных формах неревматического поражения сердца у детей.

**Материалы и методы исследования.** Нами изучены иммунограммы 16 больных с неревматическим миокардитом и 12 больных с кардиомиопатией. Контролем служили показатели 20 здоровых детей.

Определение иммунного статуса у больных и пациентов контрольных групп проводилось в соответствии с методическими рекомендациями, предложенными В.П. Лозовым с соавт. (1986). Эти методы, в силу своей доступности, широко применяются в клиничко-лабораторных исследованиях и обладают достаточной информативностью, о чем свидетельствует высокая корреляция данных клеточного иммунитета, полученных методом розеткообразования и с помощью использования моноклональных антител.

Метод розеткообразования основан на взаимодействии мембранных рецепторов Т- и В-лимфоцитов с эритроцитами, что при микроскопировании визуально определяется в виде розеткообразования, когда к поверхности лимфоцитов присоединены 3 и более эритроцитов. С помощью варьирования режимов розеткообразования идентифицируются Т- и В-лимфоциты с определенными свойствами, отражающие дифференцированность и функциональную принадлежность.

Для определения регуляторных субпопуляций использовали нагрузочные тесты с теofilлином. Теофиллинрезистентные лимфоциты (ТФР) составили субпопуляцию Т-лимфоцитов, обладающих хелперной активностью, а теofilлинчувствительные (ТФЧ) – супрессорной активностью.

Для использовали метод розеткообразования с эритроцитами мышей. Количество 0-клеток, не имеющих ни Т-, ни В-маркеров, определяли расчетным методом по формуле: 0-клетки % = 100 % - (Е-РОК % + МРОК %).

**Результаты и их обсуждение.** Наиболее часто с НПС были госпитализированы дети школьного возраста, а КМП чаще всего развивалась у детей младшего определения малодифференцированных форм В-лимфоцитов (М-РОК), школьного возраста. В таблице 1 представлены показатели иммунного статуса у детей с неревматическим миокардитом – 1-я группа, кардиомиопатией – 2-я группа.

Как видно из таблицы, количество лейкоцитов в обеих группах составило в среднем от 6,38 до 6,85 × 10<sup>9</sup>/л, т. е. было на уровне контрольной группы.

Таблица 1 – Показатели иммунного статуса у детей с неревматическим миокардитом и кардиомиопатией

| Показатели  |         | 1-я группа<br>(n = 16) | 2-я группа<br>(n = 12) | Контрольная<br>группа (n = 20) |
|---|---------|------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Лейкоциты   |         | 6,38±0,38              | 6,85±1,44              | 6,06±0,33                      |
| Лимфоциты   | отн. %  | 41±0,9                 | 45,4±0,6               | 33,3±0,8                       |
|   | абс. ч. | 2,62±0,30              | 3,11±0,54              | 2,20±0,17                      |
| Т-лимфоциты   | отн. %  | 58,01±1,2              | 56,6±1,14              | 62,56±1,5                      |
|   | абс. ч. | 1,52±0,25              | 1,76±0,79              | 1,22±0,08                      |
| Т-лимфоциты с высокоаффинными Е-рецепторами                             | отн. %  | 37,02±0,9              | 39,23±1,0              | 44,5±1,3                       |
|   | абс. ч. | 0,97±0,12              | 1,22±0,58              | 0,98±0,07                      |
| Т-лимфоциты, малодифференцированные с низкой подвижностью Е-рецепторами | отн. %  | 26,7±0,8               | 24,12±0,9              | 31,4±1,2                       |
|   | абс. ч. | 0,70±0,10              | 0,75±0,3               | 0,69±0,05                      |
| Аутологические розеткообразующие клетки                                 | отн. %  | 3,82±0,8               | 0,96±0,4               | 3,18±0,9                       |
|   | абс. ч. | 0,10±0,02              | 0,03±0,02              | 0,07±0,01                      |
| Тотальные Е-РОК, несущие Е-рецепторы с разными свойствами               | отн. %  | 60,1±2,4               | 58,5±1,9               | 64,09±2,8                      |
|   | абс. ч. | 1,46±0,19              | 1,82±0,83              | 1,41±0,11                      |
| Комплексные розеткообразующие клетки                                    | отн. %  | 60,4±1,8               | 61,09±2,0              | 65±2,2                         |
|   | абс. ч. | 1,53±0,22              | 1,90±0,88              | 1,43±0,11                      |
| Предшественники Т-клеток, не экспрессирующие Е-рецепторы                | отн. %  | 0,3±0,2                | 2,59±0,98              | 0,91±0,04                      |
|   | абс. ч. | 0,7±0,03               | 0,08±0,05              | 0,014±0,05                     |
| Теофиллинрезистентные Т-лимфоциты                                       | отн. %  | 45,03±1,8              | 30,87±1,3              | 36,4±1,5                       |
|   | абс. ч. | 1,18±0,24              | 0,96±0,3               | 0,80±0,06                      |
| Теофиллинчувствительные Т-лимфоциты                                     | отн. %  | 12,6±0,8               | 25,72±1,4              | 20,45±1,2                      |
|   | абс. ч. | 0,33±0,06              | 0,80±0,49              | 0,45±0,04                      |
| Кратность ТФР/ТФЧ   |         | 1,2                    | 1,78                   | -                              |
| В-лимфоциты малодифференцированные                                      | отн. %  | 11,45±0,9              | 10,76±0,8              | 14,09±0,9                      |
|   | абс. ч. | 0,3±0,09               | 0,21±0,02              | 0,31±0,03                      |
| Нулевые клетки  | отн. %  | 30,54±1,2              | 32,64±1,5              | 23,35±1,4                      |
|   | абс. ч. | 0,9±0,08               | 0,53±0,04              | 0,65±0,02                      |

Процентное содержание лимфоцитов в лейкоформуле у детей составило  $41 \pm 0,9$  %, их абсолютное количество в 1 л крови –  $2,62 \pm 0,30 \times 10^9/\text{л}$ , а у детей с кардиомиопатией  $45,4 \pm 0,65$ , т. е. у больных детей 1-й и 2-й групп значительно выше, чем в контрольной.

Оценивая состояние клеточного звена иммунитета, определяли иммунокомпетентные клетки с разными эффекторными функциями. В частности, изучены тимусзависимые Т-лимфоциты. Эта популяция Т-лимфоцитов ответственна за развитие клеточных иммунологических реакций в виде гиперчувствительности замедленного типа, специфической цитотоксичности опухолевого роста, аутоиммунных процессов, вирусных заболеваний, некоторых бактериальных инфекций (туберкулез, бруцеллез).

Обнаружение поверхностных маркеров (антигенов, рецепторов) иммунокомпетентных клеток, основанное на особенностях кинетики розеткообразования, дало возможность оценки отдельных субклассов Т-лимфоцитов по их дифференцированности и функциональной принадлежности, учитывая такие свойства Е-рецептора, как подвижность, лигандность, способность к реадсорбции.

Как показали исследования, относительное количество зрелых Т-лимфоцитов у больных 1-й группы составило в среднем 58,01 %, а их абсолютное содержание –  $1,52 \times 10^9/\text{л}$ . Следует отметить, что у обследованных больных относительное и абсолютное значения Т-клеток колебались значительно от 38 до 65 %. При сравнительной оценке относительных показателей Т-лимфоцитов у больных и здоровых лиц установлено, что у больных значительно подавлено количество зрелых Т-лимфоцитов, что указывает на вторичное иммунодефицитное состояние ( $p < 0,05$ ).

Изучали уровень тотальных Т-лимфоцитов, характеризующих общую популяцию Т-клеток с высокой и низкой подвижностью и разными лигандными свойствами Е-рецептора, независимо от аффинности. В 1-й группе больных количество тотальных Т-клеток достигало в среднем 60,1 м %, во 2-й –  $58,5 \pm 1,9$  %, что статистически ниже, чем в контрольной ( $p < 0,05$ ). Количество комплексных Е-розеткообразующих клеток, в которые входят Т-клетки, не экспрессирующие Е-рецептор, т. е. малодифференцированные формы, составили в среднем в обеих группах больных от  $60,4 \pm 1,8$  до  $61,09 \pm 2,01$  %. Как видно из таблицы 1, количество предшественников Т-клеток, не экспрессирующих Е-рецептор, у больных 1-й группы было снижено, а во 2-й – наоборот, повышено.

Было установлено, что содержание малодифференцированных Т-лимфоцитов (тимоцитов и части периферических Т-клеток), входящих в популяцию стабильных Е-РОК у больных 1-й группы было 26,7 %, а у 2-й группы пациентов еще ниже –  $24,12 \pm 0,9$  %, тогда как в контрольной группе значительно выше ( $p < 0,05$ ).

Содержание ранних розеткообразующих клеток, выявляющих Т-лимфоциты с высокими и среднеаффинными Е-рецепторами, у больных составило в среднем в 1-й группе – 37,02 %, во 2-й –  $39,23 \pm 1,0$  %, этот показатель статистически достоверно ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

В системе регуляции иммунного ответа Т-клетки занимают исключительное место, благодаря своей способности распознавать антиген и взаимодействовать с разными эффекторными клетками, в том числе с другими лимфоцитами, гранулоцитами и макрофагами.

Преимущественный фенотип регуляторных субпопуляций Т-клеток выявлен с помощью нагрузочного теста с теофиллином. Эти исследования показали, что у больных 1-й группы содержание теофиллинрезистентных Т-лимфоцитов, ассоциирующих с Т-хелперами составило в среднем  $45,3 \pm 1,8$  %, а во 2-й –  $30,87 \pm 1,3$  %. Таким образом, количество теофиллинрезистентных клеток в 1-й группе значительно выше, чем в контрольной группе, а во 2-й группе больных ниже, чем в контрольной группе, т. е. хелперная функция в 1-й группе больных повышена, во 2-й – снижена, по сравнению с контрольной.

Количество теофиллинчувствительных Т-лимфоцитов, ассоциируемых с Т-супрессорами, у больных в 1-й группе было равно 12,6 %, а во 2-й группе больных повышено. Эти данные несколько отличаются от таковых контрольной группы, определяющих регуляторные Т-клетки.

В комплексной иммунограмме, используемой для оценки иммунного статуса у наших больных, наряду с субпопуляциями Т-клеток изучались В-клетки, ответственные за гуморальный иммунитет. В-лимфоциты являются предшественниками антителообразующих клеток, для которых характерна экспрессия мембранных иммуноглобулинов, что позволяет им осуществлять клональный отбор под действием антигена. В-лимфоциты определяют иммунный ответ при большинстве бактериальных инфекций, антитоксический иммунитет, аллергены немедленного типа, ряд аутоиммунных заболеваний.

В 1-й группе больных количество В-лимфоцитов составило 11,45 %, во 2-й –  $10,75 \pm 0,87$  %, что несколько ниже, чем в контрольной группе.

Следует отметить, что в тесте розеткообразования с эритроцитами мыши, используемыми в данной иммунограмме, выявляются наименее зрелые В-клетки.

Среди иммунокомпетентных клеток присутствуют гетерогенные субпопуляции 0-клеток, не имеющих ни Т-, ни В-маркеров. Имеется мнение, что 0-клетки – это лимфоциты с пониженной функциональной активностью, либо юные, не созревшие, либо клетки, временно лишённые рецепторов или с заблокированными рецепторами. Часть нулевых клеток представлена предшественниками Т- и В-лимфоцитов, способными к дифференцировке в соответствующие зрелые клеточные формы, особенно в присутствии биологических активных веществ, действующих через систему циклических нуклеотидов. Среди нулевых клеток сосредоточена также значительная часть естественных эффекторных клеток: натуральных (НК-лимфоцитов) и антителозависимых киллеров (К-лимфоцитов).

Количество нулевых лимфоцитов в иммунограмме больных 1-й группы составило в среднем 30,54 %, 2-й группы –  $32,64 \pm 1,5$ . При сравнительном изучении показателей нулевых клеток установлено, что они намного выше у больных, чем у здоровых людей, что указывает на значительное подавление иммунологической реактивности.

Таким образом, результаты изучения клеточного звена иммунитета у больных с неревматиче-

ским миокардитом и кардиомиопатией свидетельствуют о развитии вторичного иммунодефицитного состояния при указанных патологических состояниях.

#### *Литература*

1. Белозеров Ю.М. Детская кардиология / Ю.М. Белозеров. М.: Медпресс-информ, 2004.
2. Руководство по кардиологии / под ред. В.Н. Коваленко. К.: Морион, 2008. 1424 с.
3. Кривопустов С.П. Миокардит у детей: современный взгляд на проблему / С.П. Кривопустов // Педиатрия. 2008. № 10/1. С. 32–33.
4. Мутафьян О.А. Кардиты у детей и подростков / О.А. Мутафьян. СПб.: СПбМАПО, 2006. 288 с.
5. Палеев Н.Р. Некоронарогенные заболевания миокарда. Состояние проблемы / Н.Р. Палеев, М.А. Гуревич // Клиническая медицина. 1998. № 9. С. 4–8.
6. Шумаков В.И. Дилатационная кардиомиопатия / В.И. Шумаков, М.Ш. Хубутия, И.М. Ильинский. М., 2003. 448 с.
7. Шмальтц А.А. Миокардит в детском возрасте / А.А. Шмальтц, Р. Кандольф, К.Н. Бархатова // Новгородский мед. журнал. 2001. № 2. С. 104–112.
8. Nelson Textbook of Pediatrics. Robert M. Kliegman, Richard E. Behrman, Hal B. Jenson, Bonita F. Stanton, 18th edition, Saunders, 2007.