

А.Б. Долина

ВЛИЯНИЕ ТИМАЛИНА НА ЛИМФОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНУЮ АДГЕЗИЮ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Резюме

У детей, страдающих инфекционным эндокардитом, значительно возрастает содержание лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов (ЛТА) в венозной крови. Увеличение ЛТА отражает сдвиги в клеточном звене иммунитета и носит компенсаторный характер. Под влиянием тималина нормализуется уровень лимфоцитов и устраняется дисфункция клеток иммунной защиты.

Ключевые слова: тималин, лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия, инфекционный эндокардит.

А.В. Dolina

THYMALIN INFLUENCE ON LYMPHOCYTE-PLATELET ADHESION IN CHILDREN SUFFERING FROM INFECTIOUS ENDOCARDITIS

State Medical Academy, Chita

Summary

Children who suffer from infectious endocarditis show considerable increase of content of lymphocyte-platelet adhesion in venous blood. The increase of lymphocyte-platelet adhesion reflects immune changes in the cells and is compensatory. Thymalin normalizes the level of lymphocytes and eliminates dysfunction of immune cells.

Key words: thymalin, lymphocytic platelet adhesion, infectious endocarditis.

Последние годы характеризуются увеличением заболеваемости инфекционным эндокардитом (ИЭ) у детей, что связано с экспансией факторов риска, к которым, в частности, относят инвазивные манипуляции, операции (особенно на сердце и сосудах), терапию цитостатиками и гормонами [14]. Согласно данным литературы, ИЭ диагностируется с частотой 1 на 1280 всех педиатрических госпитализаций в год [14]. Несмотря на внедрение в практику современных антибиотиков широкого спектра действия, смертность при ИЭ у детей остается высокой и составляет при фармакологическом лечении 13-26%, при хирургическом — 25-30% [2, 15]. Столь серьезный прогноз во многом обусловлен трансформацией клинической картины ИЭ в малосимптомные проявления, что затрудняет диагностику и своевременное лечение [6, 7], а также развитием у 22-50% пациентов осложнений [13]. Все это заставляет разрабатывать новые методы диагностики и искать оптимальные способы лечения ИЭ, направленные не только на борьбу с инфекцией, но и на коррекцию гемостаза и иммунологических сдвигов.

В настоящее время прочно утвердилось мнение о необходимости включения иммуномодулирующей терапии в комплексное лечение больных с острыми и хроническими воспалительными, воспалительно-гнойными заболеваниями и перенесших различные оперативные вмешательства [3, 9]. Появились работы, где с хорошим эффектом у больных ИЭ применяются различные группы иммуномодуляторов [8, 13]. Однако единого мнения о применении медикаментозной иммунокоррекции при данной патологии нет [6].

В последнее время предложен целый ряд новых тестов, позволяющих значительно расширить наши представления о функциях основных защитных систем — иммунитета и гемостаза. Один из них получил наименование лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) [4] и заключается в том, что лимфоциты при активации присоединяют к себе тромбоциты, образуя конгломераты. ЛТА является чрезвычайно объективным тестом, отражающим состояние иммунологической реактивности организма. При различных патологических процессах сдвиги ЛТА протекают в две фазы, вначале число агрегатов увеличивается в 2-3 раза, а по мере развития заболевания резко снижается. Такая динамика отмечается при инфекционных и воспалительных заболеваниях, сахарном диабете и других, что помогает прогнозировать не только течение заболевания, но и своевременно отменять иммуномодулирующие препараты [5, 10].

Материалы и методы

В клиническую группу вошли 20 детей в возрасте 6-14 лет с диагнозом «вторичный инфекционный эндокардит»,

который был документирован на основании критериев Duke. У исследуемых пациентов отмечалась минимальная степень активности процесса. Предрасполагающими для развития ИЭ оказались следующие факторы: врожденные пороки сердца (10 детей), оперативная коррекция порока сердца (7 пациентов), аномалии развития клапанного аппарата — двустворчатый аортальный клапан (3 ребенка). Контрольную группу составили 15 здоровых детей того же возраста. При поступлении в стационар в венозной крови пациентов определяли число лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов (ЛТА) по методу Ю.А. Витковского и др. [4]. В клинической группе из 10 чел. использовали в комплексе с антибактериальной и симптоматической терапией в возрастной дозировке тималин (10 дн.), остальные пациенты иммуномодуляторы не получали. После окончания курса терапии повторно оценивали ЛТА.

Результаты и обсуждение

В физиологических условиях лимфоциты здоровых детей способны образовывать агрегаты с тромбоци-

Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у детей, больных инфекционным эндокардитом

Показатель	Контроль (n=15)	Больные ИЭ в начале лечения (n=20)	После применения тималина (n=10)	После терапии без тималина (n=10)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,8 \pm 0,3	6,6 \pm 0,4	5,9 \pm 0,2	6,1 \pm 0,5
Лимфоциты, %	46,9 \pm 2,9	39,2 \pm 2,3*	40,3 \pm 3,5	37,8 \pm 2,8*
Лимфоциты, абс.	2745,6 \pm 227,3	2536,8 \pm 206,1	2114,3 \pm 147,8*	2342,5 \pm 229
ЛТА %	14 \pm 0,9	23,2 \pm 2,3*	13 \pm 0,4	17 \pm 1,02**
Лимфоциты, участвующие в адгезии, абс.	384,3 \pm 32	588,5 \pm 37,6*	274,8 \pm 21,4	398,2 \pm 33,2

Примечания. * — $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе; ** — $p < 0,05$ по отношению к группе с тималином.

тами. Их содержание в норме соответствует 14 \pm 0,9% от общего пула лимфоцитов (таблица). У детей, страдающих ИЭ, отмечается повышение количества ЛТА до 23,2 \pm 2,3% ($p < 0,001$). При этом абсолютное число лимфоцитов, участвующих в адгезии, у больных детей оказалось увеличенным почти в 2 раза. После применения тималина (таблица) лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия достигла физиологических величин. А у детей, в комплексную терапию которых не входил иммуномодулятор, ЛТА снизилась, но оставалась достаточно высокой (17 \pm 1,02%; $p < 0,002$), что косвенно указывало на сохранение напряженности иммунологической реактивности и возможность более длительного течения заболевания. В то же время при использовании только традиционной терапии у больных ИЭ нормализовалось абсолютное число ЛТА, что обусловлено увеличением содержания Т-лимфоцитов.

Исследованиями, проведенными рядом авторов [5, 10], показано, что изменения лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при самых различных патологических состояниях, как правило, протекают в 2 фазы. Увеличение числа ЛТА свидетельствует о напряжении клеточного иммунитета, их уменьшение — о его угнетении или истощении. Как свидетельствуют наши данные, при ИЭ у детей имеется первая фаза этого процесса.

Какую же роль играет ЛТА при развитии патологического процесса? Известно, что интактные лимфоциты в физиологических условиях обладают низкой адгезивной способностью. При повреждении тканей и сосудистой стенки нарушается целостность эндотелия и затрудняется экспрессия большинства молекул адгезии, в результате этого страдает кооперация и миграция клеток в патологический очаг. Благодаря ЛТА, расширяются функции тромбоцитов. Тромбоциты, с одной стороны, способны прилипать к субэндотелию, а с другой — к лимфоцитам. Прикрепление кровяных пластинок к поврежденной поверхности снижает реакцию лимфоцитов на коллаген как антиген. Одновременно с этим тромбоцит отчасти компенсирует недостающую антигенпрезентирующую функцию, утраченную в связи с повреждением эндотелия. Из тромбоцитов высвобождается IL-1, благодаря чему усиливается их контакт с лимфоцитами. Под воздействием IL-1 повышается продукция IL-2, стимули-

рующего функцию Т-хелперов второго клона (Th2), и натуральных киллеров (CD 16+). Следует заметить, что IL-2 является специфическим индуктором адгезивной молекулы ICAM-1, рецептор которой находится на мембране лимфоцита [12].

Таким образом, активированные лимфоциты, усиленно адгезирующие тромбоциты, благодаря ретракции последних, продвигаются дальше через поврежденную сосудистую стенку вглубь, к месту развития аутоиммунных реакций.

Тромбоциты обладают и другими свойствами. Они усиливают миграцию не только Th (CD4+) и NK-лимфоцитов, но и способствуют проникновению в ткани Т-киллеров (CD8+) и В-лимфоцитов. При этом они могут уменьшать иммуносупрессивный ответ Th и увеличивать клеточную пролиферацию Tc и их цитотоксичность. Кровяные пластинки стимулируют изотипирование и продукцию антител В-клетками, а также повышают эффективность цитолитической активности NK-лимфоцитов. Более того, активированные тромбоциты высвобождают соединения, усиливающие гемостаз, а также ростковые факторы, участвующие в трофике и репарации тканей [1, 11]. Отсюда можно сделать следующие предположения, что повышение ЛТА отражает сдвиги в клеточном звене иммунитета у данной категории больных и носит компенсаторный характер. Тест лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии является объективным методом и может использоваться в комплексной диагностике иммунологических нарушений при ИЭ. Применение тималина способствует устранению дисфункции клеток иммунной защиты и более благоприятному исходу при данной патологии. Восстановление абсолютного числа ЛТА до нормы при использовании традиционной терапии обусловлено не нормализацией функции иммунной системы, а связано с более высоким уровнем лейкоцитов и лимфоцитов у таких больных.

Выводы

1. У детей, страдающих инфекционным эндокардитом, относительное и абсолютное число лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов повышено, что свидетельствует о напряжении клеточного иммунитета.
2. Под влиянием иммуномодулятора тималина наступает возвращение к норме относительного, а при традиционной терапии — абсолютного числа лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов.

Л и т е р а т у р а

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома // Вестник гематологии. - 2005. - №2. - С.5-14.
2. Белов Б.С. Инфекционный эндокардит // Инфекции и антимикробная терапия. - 2000. - Т. 2, №3. - С.72-76.
3. Булава Г.В., Никулина В.П. Использование иммуномодуляторов при лечении больных с гнойно-септическими послеоперационными осложнениями // Хирургия. - 1996. - №2. - С. - 104-107.
4. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования // Иммунология. - 1999. - № 4. - С. - 35-37.
5. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитар-

ной адгезии // Медицинская иммунология. - 2006. - Т.8, № 5-6. - С.745-752.

6. Гуревич М.А., Тазина С.Я., Савицкая К.И. Современный инфекционный эндокардит. - М.: МОНИКИ, 2001. - 229 с.

7. Гаджиев А.А., Рознерица Ю.В., Попов Д.А. и др. Инфекционный эндокардит у пациентов с врожденными пороками сердца: этиология, патогенез, принципы диагностики // Детские болезни сердца и сосудов. - 2006. - №5. - С.11-18.

8. Дегтярева Е.А., Кузьменко Л.Г., Муханов О.А. и др. Иммунореабилитация в детской кардиологии. - М.: РУДН, 2005. - Ч. 1. - 20 с.

9. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Витковский Ю.А. и др. Применение пептидных биорегуляторов в хирургии и онкологии. - Чита: Степанов М.А., 2001. - 352 с.

10. Кузник Б.И., Цибиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2005. - № 2. - С.3-16.

11. Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Малежик Л.П. и др. Кровь, лимфа, тканевая жидкость, клетка - основные компоненты ДВС-синдрома // Молекулярные механизмы регуляции функции клетки: мат-лы междунар. симпозиума. - Тюмень, 2005. - С.246-249.

12. Солпов А.В. Влияние цитокинов на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию // Тромбоз, гемостаз, реология. - 2002. - №1. - С.126-129.

13. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. - 224 с.

14. Ferrieri P., Gewitz M.H., Gerber M.A. et al. Unique features of infective endocarditis in childhood // Circulation - 2002. - Vol. 105, №17. - P.2115-2126.

15. Mansur A.J., Grinberg M., Gallucci S.D. Infective endocarditis: analysis of 300 episodes // Rev Port Cardiol. - 1992. - Vol. 11, №12. - P. 1067-1076.

Координаты для связи автором: Долина А.Б. тел. 8-914-523-80-70

