

Возрастные аспекты содержания кардиоспецифических аутоантител у детей с аритмиями

М.Г. Кантемирова^{1,2}, Я.В. Луценко¹, А.А. Абросимова³, А.А. Чулкова³, Е.А. Дегтярева^{1,2}

¹Кафедра детских болезней Российской Академии Медицинских Наук, ²Детская клиническая инфекционная больница №6,

³МИЦ «Иммункулус», Москва, Россия

Ключевые слова: нарушение ритма сердца и проводимости, миокард, кардиоспецифические аутоантитела, цитоплазматические антигены миокарда, мембранные/цитоскелетные антигены, β 1-адренорецепторы.

Проведено клинико-инструментальное и иммунологическое обследование 77 детей с нарушениями ритма сердца и проводимости (НРСиП) трех возрастных групп: I группа - 18 детей от 2-х до 6-ти лет; II группа - 21 ребенок от 7 до 10 лет; III группа - 38 детей от 11 до 16 лет). У всех пациентов в сыворотке крови определяли содержание аутоантител класса IgG к некоторым кардиальным антигенам. Выявлены разнонаправленные нарушения продукции/сывороточного содержания кардиоспецифических аутоантител, косвенно подтверждающие этиопатогенетическую гетерогенность аритмий. В целом без учета возраста для детей с аритмиями наиболее типичным было аномально низкое сывороточное содержание кардиоспецифических ауто-АТ, свидетельствующее о нарушении элиминации продуктов естественного катаболизма. В структуре гиперпродукции аутоантител, обнаруженной у четверти пациентов с НРСИП, преобладали ауто-АТ к растворимому цитоплазматическому антигену, ответственному преимущественно за развитие функционально-метаболических изменений в миокарде. Гиперпродукция антикардиальных аутоантител, часто носившая полиспецифический характер, была наиболее характерна для детей раннего и дошкольного возраста. Это может свидетельствовать о недавнем возникновении иммунно-воспалительного процесса в миокарде, аутоиммунном генезе аритмий в данной возрастной группе и обосновывает показания к противовоспалительной терапии.

Список сокращений.

Ауто-АТ – аутоантитела

НРСиП – нарушения ритма сердца и проводимости

COS-05 – растворимый анионному цитоплазматическому антигену кардиомиоцитов

COM-02 – мембранный/цитоскелетный антиген кардиомиоцитов

β 1 – адренорецепторы миокарда – β 1AR

NOS – антиген NO-синтазы

ИФА – иммунно-ферментный анализ

В качестве одной из причин, приводящей к развитию нарушений ритма сердца и проводимости, в настоящее время рассматривается повреждение кардиальных структур различными факторами, прежде всего, вирусами, инициирующими возникновение иммунно-воспалительного (аутоиммунного) процесса в миокарде (1, 2). У ряда пациентов при этом миокардит носит вялотекущий, клинически не манифестный характер, а развивающаяся аритмия расценивается зачастую как идиопатическая (3).

Развитие любого заболевания на молекулярном уровне сопровождается нарушением синтеза и распада компонентов клеток органа, что приводит к изменению продукции органоспецифических аутоантител (ауто-АТ), которые синтезируются в организме человека на протяжении всей жизни начиная с внутриутробного периода в довольно узких количественных индивидуальных вариациях. Предполагается, что такие ауто-АТ принимают участие в клиренсе организма от продуктов естественного катаболизма и участвуют в регуляции множества физиологических функций. (4, 5, 6).

Нарастающие до патологических значений антимиокардиальные антитела к различным кардиальным антигенам могут быть как «свидетелями» развития патологического процесса в миокарде, так и его причиной (7, 8, 9, 10).

Косвенным свидетельством в пользу гипотезы о связи ауто-АТ с развитием нарушений ритма сердечных сокращений и проводимости (НРСиП) является повышение концентрации иммуноглобулинов классов А и G наряду с иммуннорегуляторным дисбалансом Т и В-лимфоцитов у больных с аритмиями (11, 12). Клинически значимые титры

* Адрес для переписки:

Кантемирова Марина Григорьевна,
105077, г.Москва, Измайловский бульвар, д. 71/25, к. 3 кв. 60
тел.: 8-916- 730-82-40
e-mail: kantemirova60@mail.ru
Статья получена 28 января 2010 г.
Принята в печать 20 февраля 2010 г.

антикардиальных антител к проводящей системе сердца обнаруживаются у детей с синдромом слабости синусового узла высокой степени градации (13). Повышение уровня циркулирующих ауто-АТ, прежде всего к коллагену и эластину, установлено при аритмиях у детей с синдромом соединительнотканной дисплазии (14). Иммунологическими маркерами электрической нестабильности миокарда признаны ауто-АТ к фактору роста нервов и ауто-АТ к β 1-адренорецепторам (2, 8).

В то же время следует учитывать, что гиперпродукция ауто-АТ той или иной органной специфичности может быть вторичной адаптивной (саногенной) реакцией иммунной системы, индуцируемой первичным инфекционным, токсическим или иным поражением органа. Такого рода вторичный подъем синтеза ауто-АТ, обеспечивает повышение эффективности клиренса пораженного органа от токсических катаболитов и, в частности, продуктов ускоренного апоптоза его элементов и стимулирует процессы регенерации. При этом патологически низкие уровни ауто-АТ могут свидетельствовать о нарушении элиминации продуктов естественного катаболизма (6).

Какой бы точки зрения мы ни придерживались относительно роли ауто-АТ в патогенезе различных заболеваний (свидетели, защитники, агрессоры), очевидно, что аномальные изменения сывороточных уровней ауто-АТ являются маркером возникновения (или наличия) патологического процесса в органе. Об этом свидетельствуют имеющиеся в литературе данные о диагностическом, дифференциально-диагностическом, клинико-модифицирующем и прогностическом значении содержания органоспецифических ауто-АТ у пациентов (в том числе детей) с сахарным диабетом, пиелонефритом, заболеваниями нервной системы (15, 16).

Одной из особенностей течения НРСиП у детей зачастую является отсутствие у пациентов субъективных ощущений, определяющих наличие аритмии. Чем меньше возраст ребенка, тем реже регистрируются жалобы и фиксируются аритмии. Выявление НРСиП впервые в школьном, предпубертатном и пубертатном возрасте нередко делает невозможным определение длительности аритмии. Можно лишь предположить, что нарушение сердечного ритма часто регистрируется не в период возникновения патологического процесса в миокарде, а в его исходе.

Целью настоящей работы являлось изучение возрастных аспектов содержания кардиоспецифических ауто-АТ у детей с аритмиями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Всего было обследовано 77 детей в возрасте от 2-х до 16 лет (I группа – 18 детей от 2-х до 6-ти лет; II группа – 21 детей от 7 до 10 лет, III группа – 38 детей от 11 до 16 лет) с различными видами НРСиП: а) тахиаритмиями ($n = 13$), включая 5 детей с хронической непароксизмальной тахикардией и 8 детей - с пароксизмальной тахикар-

дией; в) экстрасистолией ($n = 25$); г) синдромом слабости синусового узла I-II типов ($n = 17$); д) полной блокадой правой ножки пучка Гиса ($n = 5$); е) синдромом удлинённого QT ($n = 6$); е) АВ-блокадой I-III степени ($n = 7$); ж) хронической синусовой тахикардией ($n = 3$); з) мерцательной аритмией ($n = 1$). Анализ зависимости содержания кардиоспецифических ауто-АТ от характера аритмии в данной работе не проводился.

Кроме общепринятых клинико-анамнестических и инструментальных методов обследования, у всех детей проводились иммунохимические исследования. В сыворотке крови пациентов определяли содержание ауто-АТ класса IgG, направленных к растворимому анионному цитоплазматическому антигену миокардиоцитов COS-05, мембранному/цитоскелетному антигену миокардиоцитов COM-02, кардиальным β 1-адренорецепторам (β 1AR) и антигену NO-синтазы (NOS), участвующему в регуляции сосудистого тонуса. Определение проводили методом твердофазного ИФА с использованием стандартизованных тест-систем группы ЭЛИ-ТЕСТ (производитель МИЦ «Иммункулус», Россия), согласно инструкции изготовителя. За нормальный уровень иммунореактивности сывороток крови детей раннего дошкольного возраста (с любым из антигенов) принимали диапазон от -40 до -10 усл.ед., младшего школьного – от -40 до 0 усл.ед., а у детей старшего школьного – от -30 до +10 усл.ед. (Полетаев, 2008). Индивидуальные результаты, выходящие за нижнюю границу нормы реакции рассматривали как аномальное снижение сывороточного содержания соответствующих ауто-АТ, а выходящие за верхнюю границу нормы реакции – как аномальное повышение содержания соответствующих ауто-АТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При обследовании детей с НРСиП гиперпродукция ауто-АТ была выявлена у 19 (24.7%) пациентов, угнетение выработки – у 50 (64.9%). Разнонаправленные сдвиги (сочетание повышения продукции одних ауто-АТ и снижения продукции других ауто-АТ) определялись у 4 (5.2%). Нормальные показатели всех ауто-АТ также были зарегистрированы у 4 (5.2%) пациентов.

Повышение продукции наиболее часто касалось ауто-АТ к растворимым цитоплазматическим белкам миокарда COS-05 (20.7%), $M \pm m = 17.8 \pm 6.7$ усл.ед. и β 1AR (15.6%), $M \pm m = 7.8 \pm 6.0$ усл.ед. (Рис.1). Реже отмечалось повышение уровня ауто-АТ к мембранным белкам миокарда CoM-02 (6.5%) и NO синтазе (3.9%). Сочетанное повышение ауто-АТ наиболее часто отмечалось к растворимым цитоплазматическим белкам миокарда и β 1-адренорецепторам.

Угнетение продукции (Рис.2) чаще касались ауто-АТ к мембранным белкам миокарда COM-02 (63,6%), $M \pm = 53.1 \pm 2.6$ усл.ед. Снижение содержания других ауто-АТ отмечалось реже и колебалось от 32.5% для ауто-АТ к антигенам COS-05 и β 1AR до 37.7% для ауто-АТ к NOS.

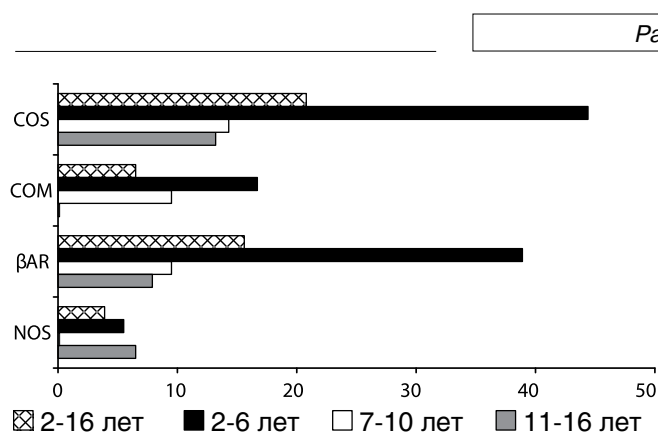


Рис. 1. Структура гиперпродукции ауто-АТ в целом группе детей с НРСИП и в зависимости от возраста.

Таблица 1. Частота гиперпродукции кардиоспецифических ауто-АТ у детей с аритмиями в разных возрастных группах.

Группы детей	Гиперпродукции АТ	Сочетанная гиперпродукция АТ
I группа (n=18)	44,4%*	38,9%**
II группа (n=21)	23,8%	9,5%**
III группа (n=38)	15,8%*	5,2%**

* p I-III - < 0.05; ** p I-II и p I-III - < 0.01

Анализ содержания кардиоспецифических ауто-АТ у детей с аритмиями в зависимости от возраста показал, что чаще всего гиперпродукция ауто-АТ отмечалась у пациентов от 2-х до 6-ти лет (I группа – 44,4%) по сравнению с детьми 7-10 лет (II группа – 23,8%) и 11-16 лет (III группа – 15,8%) (Табл.1).

Сравнительный анализ отношений повышенных значений ауто-АТ ко всем проведенным их измерениям в различных возрастных группах выявил достоверную разницу частоты гиперпродукции кардиоспецифических ауто-АТ у детей младшей и средней возрастных групп (Табл.2). Также статистически достоверно чаще у детей младшего возраста имела место сочетанная гиперпродукция ауто-АТ, то есть высокое содержание АТ к двум и более антигенам миокарда (Табл.1).

Сравнительный анализ отношений повышенных значений ауто-АТ ко всем проведенным их измерениям в различных возрастных группах выявил достоверную разницу частоты гиперпродукции кардиоспецифических ауто-АТ у детей младшей и средней возрастных групп (Табл.2). Также статистически достоверно чаще у детей младшего возраста имела место сочетанная гиперпродукция ауто-АТ, то есть высокое содержание АТ к двум и более антигенам миокарда (Табл.1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ обобщенных иммунохимических данных показал, что нормальное сыновоточное содержание всех изучавшихся кардиоспецифических ауто-АТ имело место лишь у 5,2% обследованных детей с НРСП. У 2/3 детей отмечалось аномальное снижение содержания большинства исследованных ауто-АТ. Какой-либо специфичности

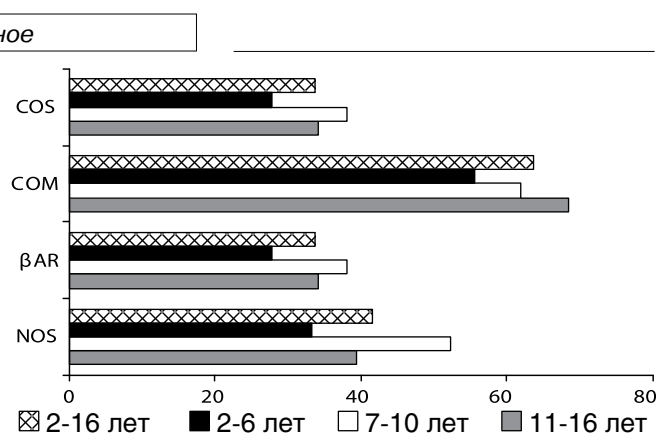


Рис. 2. Структура угнетения продукции ауто-АТ в целом в группе детей с НРСИП и в зависимости от возраста.

Таблица 2. Частота встречаемости гиперпродукции ауто-АТ во всех измерениях и их средние значения у детей в различных возрастных группах.

Группы детей	Гиперпродукции АТ	Средние показатели групп $M_n \pm m$
I гр. $n_I = 72$	26.4%**	29.0 ± 4.2
II гр. $n_{II} = 84$	8.3%**	11.9 ± 6.1
III гр. $n_{III} = 152$	6.6%**	31.4 ± 7.2

$n_{I,II,III}$ – количество всех проведенных измерений ауто-АТ в каждой группе

в снижении продукции тех или иных ауто-АТ выявлено не было.

Повышение продукции некоторых кардиоспецифических ауто-АТ было выявлено у 1/4 пациентов с НРСП. При этом преобладало повышение содержания ауто-АТ к цитоплазматическим белкам миокарда COS-05 и β1-адренорецепторам.

Гиперпродукция ауто-АТ была в 2-3 раза выше у детей дошкольного возраста. Повышение ауто-АТ к мембранному/цитоскелетному антигену было выявлено только у детей моложе 11 лет.

Наиболее частое повышение в структуре гиперпродукции ауто-АТ к цитоплазматическому растворимому (COS-05) антигену, ответственному преимущественно за развитие функционально-метаболических изменений в миокарде, то есть, за нарушения энергетических и пластических процессов в кардиомиоцитах, позволяет сделать вывод о преимущественном развитии у детей с аритмиями не столько органических поражений миокарда, сколько функционально-регуляторных дисфункций.

В то же время у небольшой части детей, преимущественно дошкольного возраста, с выявленной гиперпродукцией ауто-АТ к мембранному/цитоскелетному антигену миокарда (CoM-05), потенциально возможно предполагать индукцию деструктивных изменений в миокарде за счет комплементзависимого лизиса и/или антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (6).

Повышение содержания ауто-АТ к β1-адренорецепторам может, с одной стороны, вести к нарушениям функций этих рецепторов, постепенному изменению их плотности и развитию ремоделирования миокарда с дисфункцией левого желудочка. С другой стороны – повышенная продукция таких ауто-АТ может быть вторичной реакцией и отражать первичное патологическое

повышение мембранной экспрессии/деструкции соответствующих рецепторов, причинно связанной с метаболическими нарушениями или с влияниями инфекционных агентов.

Обнаруженное у небольшой части детей с НРСИП повышение уровня ауто-АТ к мембранному антигену кардиомиоцитов и $\beta 1$ -адренорецепторам, позволяет предполагать развитие у таких больных первичных или вторичных иммуноопосредованных воспалительных изменений в миокарде, несмотря на отсутствие явных клинко-инструментальных данных.

Более выраженная гиперпродукция кардиоспецифических ауто-АТ у детей младшего и дошкольного возраста, ее часто полиспецифичный (к нескольким антигенам) характер, в том числе к цитоскелетным белкам, позволяет считать, что аутоиммунный генез НРСИП чаще выявляется в младшей возрастной категории пациентов. Это может быть связано с тем, что у детей данного возраста в большей степени, чем в других возрастных группах, совпадает время манифестации аритмии и ее выявления. Иными словами, гиперпродукция кардиоспецифических ауто-АТ возможно свидетельствует о недавнем возникновении патологического процесса в миокарде.

Обнаруживаемое у 2/3 обследованных детей аномально низкое сывороточное содержание кардиоспецифических ауто-АТ, свидетельствует о том, что в целом для пациентов детского возраста с аритмиями наиболее типичны не столько иммуно-воспалительные (деструктивные) нарушения, сколько нарушение элиминации продуктов естественного катаболизма (6). Понятно, что избыточное накопление таких токсичных и/или избыточно реакционноспособных продуктов может вести к нарушениям функциональной активности миокарда.

Сделанные выводы могут рассматриваться как предварительные, требующие дальнейшего клинко-экспериментального обоснования и изучения. Эти данные пока не позволяют однозначно ответить на главный вопрос – являются ли отмеченные иммунологические изменения первичными (влекущими за собой характерные изменения функции миокарда), или же вторичными по отношению к первичным изменениям в миокарде, обусловленным иными причинами. Однако в любом случае, полученные результаты заставляют решать вопрос о целесообразности применения иммунокорригирующей терапии у детей с нарушениями сердечного ритма и проводимости и обосновывают показания к противовоспалительной терапии у пациентов с повышением аутоАТ к мембранному/цитоскелетному и $\beta 1$ -адренорецепторам кардиомиоцитов.

В первом приближении весьма позитивной здесь может оказаться терапия с применением парентеральных нормальных иммуноглобулинов.

ВЫВОДЫ

1. У детей с нарушениями сердечного ритма и проводимости выявлены разнонаправленные нарушения продукции/сывороточного содержания кардиоспецифических аутоантител, что косвенно подтверждает этиопатогенетическую гетерогенность аритмий.
2. В целом без учета возраста для детей с аритмиями наиболее типичны не иммуно-воспалительные деструктивные изменения в миокарде, а нарушение элиминации продуктов естественного катаболизма, энергетических и пластических процессов в кардиомиоцитах.
3. Полиспецифическая гиперпродукция антикардиальных аутоантител, наиболее характерная для детей с аритмиями раннего и дошкольного возраста, может свидетельствовать о недавнем возникновении иммуно-воспалительного процесса в миокарде и обосновывает показания к противовоспалительной терапии.

Список литературы.

1. Школьников М.А., Березницкая В.В., Чернышова Т.В., Капушак О.В. Прогностическое значение бессимптомной синусовой брадикардии у детей без органического поражения сердца. Вопросы современной педиатрии, 2003, 2, 1, 1-12
2. Ключник Т. П., Ларионова А.Л., Школьников М.А. и соавт. Герпетическая инфекция во время беременности как фактор риска развития электрической нестабильности миокарда у новорожденных. Педиатрия, 2002, 1, 9-12
3. Бекбосынова М.С. Показатели иммуно-воспалительных процессов и состояние симпатической иннервации у пациентов с предсердными и желудочковыми нарушениями ритма. Автореф. дисс...д.м.н. 2007. 28 с.
4. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология. СПб, ЭЛБИ-СПб, 2001, 443-445.
5. Notkins A.L. New predictors of disease. J. Scientific American, 2007, 296, 72-9.
6. Полетаев А.Б. Иммунофизиология иммунопатология (избранные главы). М., Мед.инф.агентство., 2008, 207 с.
7. HooKim K., deRoux S., Igbokwe A., et al. IgG anti-cardiomyocyte antibodies in giant cell myocarditis. Ann. Clin. Lab. Sci., 2008, 38(1), 83-7
8. Iwata M., Yoshikawa T., Baba A., et al. Autoantibodies against the second loop of beta1-adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J. Am. Coll. Cardiol., 2001, 37(2), 418-24
9. Baba F., Yoshikawa T., Mitamura H., et al. Autoantibodies against sarcolemmal Na-K-ATPase in patients with dilated cardiomyopathy: autoimmune basis for ventricular arrhythmias in patients with congestive heart failure. J. Cardiol., 2002, 39(1), 50-1.
10. Caforio A.L., Tona F., Bottaro S., et al. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy. Autoimmunity, 2008, 41(1), 35-45
11. Вахляев В.Д., Недоступ А.В., Царегородцев Д.А., Мазинг М.Ю. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца. Росс. Мед. Журнал, 2000, 2, 54-56.

12. Аникин В.В., Калинин М.Н., Воропал Ю.Л. Показатели иммунной системы у больных с нарушением сердечного ритма. Российский кардиологический журнал, 2001, 6, 13-16.
13. Школьников М.А., Полякова Е.Б. Значение аутоиммунных механизмов в патофизиологии синдрома слабости синусового узла. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2006, 5, 46-48
14. Кантемирова М.Г., Тюрин Н.А., Ибрагимова Г.Ф. и соавт. Дисплазия соединительной ткани и уровень противорганых антител у детей с нарушениями ритма сердца. Педиатрия, 1998, 6, 26-30.
15. Смирнов В.В, Петряйкина Е.Е., Макушева В.Г., Полетаев А.Б. Содержание естественных аутоантител различной специфичности у детей, больных сахарным диабетом. Педиатрия, 2006, 4, 15-18.
16. Мальцев С.В., Полетаев А.Б., Мансурова Г.Ш. Диагностическое и прогностическое значение определения естественных аутоантител к почечным антигенам в развитии пиелонефрита у детей. Педиатрия, 2007, 6, 60-64