

ПРОБЛЕМЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ДЕТСКОЙ КАРДИОЛОГИИ

Е.А. Дегтярева – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской кардиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», **О.И. Жданова, М.А. Куфа, М.Ю. Щербакова, М.Г. Кантемирова**

Российский университет Дружбы народов, Москва, Россия

Становление иммунологии, как науки о защитных силах организма, более 100 лет назад определили работы Луи Пастера и И.И. Мечникова, но сегодня именно с достижениями иммунологии связывается прогресс медицины XXI столетия.

Первичная (наследственная, генетически обусловленная) иммунологическая недостаточность связана с генетической неспособностью иммунной системы реализовать то или иное звено иммунного ответа и представлена группой наследственных заболеваний с изолированными или комбинированными генетически обусловленными дефектами врожденного и адаптивного иммунитета. Эти заболевания, включая болезнь Брутона-агаммаглобулинемию, изолированный дефицит IgA, недостаточность отдельных подклассов IgG, селективный сцепленный с полом гипер-IgM-синдром, аплазию тимуса, синдром Турена, тяжелую комбинированную иммунную недостаточность, синдром Вискотта-Олдрича, атаксию-телеангиэктазию, циклическую нейтропению, септический гранулематоз и другие, достаточно редки и часто сцеплены с полом. При отсутствии заместительной терапии и строгих режимных мероприятий дети погибают от фатальных вирусно-бактериальных и грибковых инфекций. Многие из данных заболеваний сочетаются с врожденными пороками развития собственно миокарда, сердца и сосудов виде фето- и эмбриопатий.

Формирование вторичной иммунологической недостаточности или вторичных иммунодефицитных состояний (ИДС), согласно многочисленным научным исследованиям последних двух десятилетий, возможно при действии на иммунокомпетентный организм практически любого внешнего фактора инфекционной и неинфекционной природы. Описано развитие вторичных ИДС при всех основных формах патологии человека, в том числе при бактериальных, вирусных и гельминтных инфекционных болезнях, эмоциональном и физическом стрессе, при аллергии и аутоиммунных процессах, при хирургических операциях, травмах; патологических процессах с лимфопенией и потерей белка (ожогах, экссудативной энтеропатии и т.д.); при выполнении многих лечебных процедур; рентгенотерапии, антибиотикотерапии, назначении цитостатиков и глюкокортикоидов, и т.д.; при загрязнении окружающей среды, жизни и работе в экологически неблагоприятных условиях; при количественном и качественном нарушении питания,

у новорожденных и детей раннего возраста, а также в годы гормональных перестроек, таких как пубертат, беременность, лактация, климакс.

Специальные исследования посвящены иммунологической недостаточности при сердечно-сосудистой патологии, сердечной недостаточности и артериальной гипоксемии, при врожденных и приобретенных пороках сердца, в кардиохирургии, при операциях с искусственным кровообращением.

Независимо от этиологии, для вторичной иммунологической недостаточности характерно наличие общих клинических синдромов, наиболее часто (в 50-100%) инфекционного, а также аллергического, аутоиммунного, лимфопролиферативного и неопластического. Клиническими проявлениями нарушения функционирования иммунной системы в любом возрасте (согласно рекомендациям ВОЗ), является частая заболеваемость интеркуррентными заболеваниями, отитами и синуситами не менее 4-6 раз в год, более двух подтвержденных рентгенологически пневмоний, наличие тяжелых форм инфекций (менингит, сепсис, остеомиелит), персистирующих грибковых инфекций или инфекций, связанных с внутриклеточными возбудителями (вирусы, микоплазмы, пневмоцисты, хламидии). С одной стороны, заболевания, связанные с собственно иммунологической недостаточностью, существенно ухудшают состояние больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, уменьшают эффективность терапии сердечной недостаточности, становятся причиной отсрочки необходимых кардиохирургических вмешательств. С другой стороны, сердечная недостаточность, артериальная гипоксемия, кардиохирургическое вмешательство являются причинами развития и усугубления иммунологической недостаточности.

При кардиальной патологии у детей наблюдается дисбаланс практически всех звеньев гуморального и клеточного иммунитета, показателей врожденного иммунитета, определяющих общую адаптацию. Все это является причиной повышенной восприимчивости к интеркуррентным инфекциям, склонности к развитию хронических форм различных заболеваний, высокого риска осложнений при кардиохирургических вмешательствах.

При врожденных пороках сердца (ВПС), особенно цианотических, и в кардиохирургии детского возраста, степень иммунных нарушений увеличивается в зависимости от тя-

жести недостаточности кровообращения и артериальной гипоксемии, часто усугубляется после хирургической коррекции. На основании изучения различных аспектов самого кардиохирургического вмешательства его иммунодепрессивное влияние обоснованно связали с операционной травмой, общей анестезией, искусственным кровообращением, кровопотерей, влиянием антибиотиков, гормонов и нестероидных противовоспалительных средств на иммунную систему. Изучение механизмов сложного и многогранного воздействия на иммунную систему самого кардиохирургического вмешательства показало его дисрегуляторное действие на противоположно функционирующие ТН1- и ТН2-клетки, функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, снижением количества IgA и IgG. (В.А.Бухарин, Е.А.Дегтярева 1992-1996). Изучение механизмов сердечной недостаточности (СН) и миокардиальной дисфункции показало что, наряду с нейрогормонами существенный вклад в развитие и прогрессирование СН вносит повышенная секреция вазоконстрикторных и провоспалительных цитокинов (эндотелина, ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8). Механизм действия цитокинов при СН складывается из отрицательного инотропного действия, ремоделирования сердца, нарушения эндотелий-зависимой дилатации артериол (из-за активации эндогенной синтазы оксида азота) и усиления процессов апоптоза кардиомиоцитов. Клинически это коррелирует с нарушением функции ЛЖ, депрессией сократимости, кардиомегалией, тяжестью клинических проявлений и прогнозом заболевания. Иммуновоспалительная активация рассматривается сегодня как принципиально новая модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности. Согласно этой концепции неспецифическая активация макрофагов и моноцитов в плазме и межтканевой жидкости при тяжелых расстройствах микроциркуляции и развивающейся при этом системной гипоксии, является индуктором синтеза провоспалительных цитокинов, определяющих развитие миокардиальной дисфункции.

Иммунологическая недостаточность является причиной развития аутоиммунных процессов, так же имеющих значение в формировании миокардиальной дисфункции. Существует предположение, что именно активация Т-клеточного цитокинового каскада, в значительной степени обуславливающего продукцию органоспецифических аутоантител, является непосредственным индуктором миокардиального повреждения.

У новорожденных и детей раннего возраста, всилу кардиотропности ряда возбудителей и несовершенства иммунологической защиты, миокардитом и панкардитом может осложниться любое инфекционное заболевание, наиболее часто обусловленное энтеровирусами Коксаки и ЕСНО, некоторыми типами вируса гриппа цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекцией. Однако при большом многообразии этиологических факторов иммунопатологические феномены миокардитов сходны и сопровождаются быстро развивающимся ремоделированием миокарда, синдромом малого сердечного выброса, инициацией системного и миокардиального синтеза провоспалительных цитокинов.

Молекулярные механизмы, лежащие в основе цитокин-индуцируемого нарушения сократительной способности и ремоделирования миокарда до конца неясны. Полагают, что один из них определяется кардиодепрессивным дей-

ствием ФНО-альфа с угнетением окислительного фосфорилирования Тропонина 1, внутриклеточного транспорта кальция, ингибирования пируват-дегидрогеназы, ключевого фермента взаимодействия жирового и белкового обменов с дефицитом синтеза АТФ и развитием энергетической недостаточности кардиомиоцитов, снижением их сократимости, активацией NO- синтазы, повышающей уровень эндогенного внутриклеточного оксида азота с последующим апоптозом кардиомиоцитов.

Отдельно следует остановиться на иммунных аспектах стресс-индуцированной кардиальной патологии у юных спортсменов.

Неконтролируемый стресс, перетренированность, неадекватные тренировочные режимы, хроническое перенапряжение провоцируют развитие стресс-индуцированной патологии, включая «дистрофию миокарда физического напряжения» (Дембо А.Г., 1962) или «стрессорную кардиомиопатию спортсменов» (Epstein S.E. 1980; Земцовский Э.В., 1995; Costa O. et al, 1998;). Рядом исследователей доказано, что иммунные и прооксидантные сдвиги, возникающие при максимальных физических нагрузках и психо-эмоциональном напряжении аналогичны воспалительным и септическим изменениям (Neidhart M. Et.al. 2000). Причиной этого является психо-нейро-иммуно-эндокринный дисбаланс, возникающий вследствие развития неконтролируемой стрессорной реакции. При этом, в соответствии данными фундаментальных исследований, нервная система играет ведущую роль в восприятии стрессорных сигналов, эндокринная система программирует стрессорную реакцию в ответ на различные нарушения гомеостаза, а иммунная система является «сенсорным аппаратом», воспринимающим нераспознаваемые нервной системой стрессорные раздражители, которые первично взаимодействуют с иммунокомпетентными клетками через цитокины.

Научные данные последних лет и наши собственные исследования подтверждают участие активации Т-клеточного цитокинового каскада, и особенно гиперпродукции ФНО-альфа, коррелирующей со степенью тканевой гипоксии при максимальных нагрузках, а так же роль повышенных титров антимyoкардиальных антител в патогенезе «стрессорной кардиомиопатии» (Земцовский Э.В. с соавт., 2002, Гаврилова Е.А., 2000, Е.А.Дегтярева с соавт. 2000-2004).

Утяжеление и омоложение клинических проявлений атеросклероза, прогнозируемая экспертами возможность эпидемического роста связанной с ним сердечно-сосудистой патологии и смертности лиц трудоспособного возраста, морфологические данные о раннем начале атеросклеротического процесса, особенно при наследственной предрасположенности и у лиц с нормальным и низким содержанием холестерина в крови подтвердили, что воздействие большинства факторов риска опосредовано через различные биохимические и иммунные механизмы. В последние годы изучение иммунных аспектов атерогенеза получило «второе дыхание», так как лишь половина пациентов, страдающих ишемической болезнью может связать заболевание с основными известными факторами риска, с возрастом, полом, гиперхолестеринемией, гипертонией, сахарным диабетом, курением и наследственностью. Изучение иммунопатологических нарушений в кровеносных сосудах, подтверждают, что они способствуют развитию атеросклероза, действуя синергично с известными факто-

рами риска, особенно с гиперлипидемией. Из иммунных нарушений наибольшее значение придается механизмам, приводящим к эндотелиальной дисфункции: усилению осаждения иммунных комплексов в кровеносных сосудах, активации системы комплемента, клеточно-опосредованному иммунному поражению сосудов, т.е. механизмам, способствующим развитию атеросклероза даже при умеренной гиперлипидемии.

С точки зрения современной концепции эндотелиальной дисфункции, имеющей основное значение в атерогенезе, инициация последней возможна липидными и иммунными комплексами, инфицированием хламидиями и вирусами цитомегалии, герпеса, гриппа, аденовирусами и вирусами других респираторных инфекций.

Эти данные имеют особый интерес для педиатров, заставляя рассматривать контингент часто болеющих детей, в как группу повышенного риска развития сердечно-сосудистой патологии впоследствии. Известно, что в остром периоде течения респираторной вирусной инфекции у детей, включая новорожденных, имеет место непосредственное повреждение эндотелия сосудов, активация перекисного окисления липидов, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов, ведущие к поражению сосудистой стенки, а степень повреждения эндотелия во многом зависит от функционирования систем врожденного и адаптивного иммунитета.

Современные экспериментальные исследования взаимодействия внутриклеточных возбудителей с организмом хозяина обнаружили их способность включаться в генез некоторых патологических процессов через специфические нарушения специализированных функций клеток, что позволило по новому, подойти к изучению некоторых системных заболеваний человека, в том числе атеросклероза, человека, традиционно считавшихся неинфекционными.

Работы по моделированию атеросклеротических поражений сосудов путем вирусного заражения животных, данные, полученные в условиях экспериментальной герпетической инфекции на клеточных культурах, сведения о способности некоторых вирусов (в частности цитомегаловируса, вируса простого герпеса 1 типа, вируса оспа - вакцины) индуцировать образование в клетках специфических митогенных белков, сходных с известными факторами роста (важным патогенетическим механизмом атеросклероза), обнаружение у ряда герпетических вирусов атерогенных свойств с повышенным внутриклеточным накоплением липидов и усиленной пролиферацией клеток. Авторы единодушны в оценке особого значения депрессии фагоцитарной функции при вирусной инфекции в атерогенезе, так как фагоцитоз отражает интегративные способности иммунобиологической защиты. Оказалось, что блокада моноцитарных фагоцитов повышает уровень нейтральных жиров и холестерина с увеличением атерогенных фракций, а появление моноцитов/макрофагов в сосудистой стенке коррелирует с развитием липоидоза, что при наследственной отягощенности может стать решающим в ускорении процессов атерогенеза. Изучение взаимосвязи иммунных и липидных нарушений в работах последних лет, наши собственные данные (Е.А.Дегтярева с соавт. 2000-2002гг, М.Ю. Щербакова, 2002) подтвердили проатерогенный сдвиг и снижение уровня протективных фракций липидного спектра, дисфункцию фагоцитоза, снижение функциональной

активности иммунокомпетентных клеток у часто болеющих взрослых и детей с восстановлением показателей на фоне иммунотерапии.

Проблема иммунореабилитации в детской кардиологии и кардиохирургии стоит очень остро, что связано с высокой частотой интеркуррентных, хронических, ауто-иммунных форм болезней, риском развития инфекционного эндокардита, частыми инфекционными осложнениями кардиохирургии и эндоваскулярной хирургии при врожденных пороках сердца и сосудистых аномалиях, доказанной ролью иммунных и инфекционных аспектов эндотелиальной дисфункции в раннем атерогенезе, миокардиальной недостаточности и легочной гипертензии. Арсенал используемых иммуностропных лекарственных средств (ИТЛС) ежегодно увеличивается, большой вклад в их создание и разработку сделали российские ученые.

Многолетний опыт лечения детей с различной кардиальной патологией, опыт подготовки к кардиохирургическим и эндоваскулярным вмешательствам и послеоперационного ведения детей с ВПС (Е.А.Дегтярева с соавт. 1992-2015) подтверждает целесообразность применения «мягкой» интерферонотерапии в их иммунореабилитации. Универсальность интерферонов (ИФН), их участие в процессах распознавания и удаления чужеродной информации вне зависимости от ее природы (вирусы, бактерии, грибы, онкогены) делают их важнейшими факторами защиты организма. При разработке препарата Виферон (суппозитории) к рекомбинантному интерферону $\alpha 2b$ были добавлены антиоксиданты (а-токоферола ацетат и аскорбиновая кислота) в терапевтически эффективных дозах, повышающие активность интерферонов при уменьшении присущих интерферонам побочных эффектов. Доказана активация Вифероном эндогенной системы интерфероногенеза α и γ , снижение уровня «раннего» интерферона α , увеличение количества и функциональной активности Т-клеточного звена иммунитета, нормализация параметров гуморального иммунитета и фагоцитоза. Наши собственные исследования подтвердили, что включение Виферона по стандартной схеме 150 000МЕ/500 000МЕ в зависимости от возраста в течение 5 дней в общепринятую терапию вирусных и бактериальных инфекций у новорожденных и детей раннего возраста с ОРВИ, сепсисом, пневмониями, менингитами, внутриутробными инфекциями (герпетической, цитомегаловирусной, микоплазменной, хламидийной), в том числе осложненными токсико-инфекционной сердечной недостаточностью и миокардитами, вело к более быстрой реконвалесценции, уменьшению длительности инфекционного токсикоза, положительной динамике маркеров повреждения миокарда. Учитывая высокую частоту оппортунистических инфекций у детей с врожденными пороками сердца этот препарат доказал эффективность в предоперационной подготовке и в послеоперационном периоде у детей с ВПС, инфицированных микоплазмозом и пневмоцистозом.

Заключение

Новые представления о роли иммунологических нарушений в генезе и прогнозе сердечно-сосудистой патологии безусловно позволят иммуностропным средствам занять важное место в арсенале лечебных средств педиатрической практики.

Литература

1. Дегтярева Е.А., Иде Хасан, Е.В.Линде и др. Московская программа первичной профилактики и иммунореабилитации детей с отягощенной наследственностью по раннему атерогенезу. //Международный медицинский журнал, IMJ, №5, 2002, С 421-425
2. Дегтярёва Е.А., Линде Е.В и соавт. Подходы к прогнозированию стрессорной кардиомиопатии у юных спортсменов олимпийского резерва и обоснование методов протекции//Международный медицинский журнал: IMJ 2002. - №6.- с. 521-526.
3. Дегтярева Е.А., Кузьменко Л.Г., Муханов О.А. и др. Иммунореабилитация в детской кардиологии. Часть I. Иммунологическая недостаточность в детской кардиологии и кардиохирургии. Принципы и этапы иммунореабилитации.// Методические рекомендации Департамента Здравоохранения г. Москвы, М., 2005, 19 с.
4. Дегтярева Е.А., О.И.Жданова, Е.В.Линде и др. Проблемы патологической трансформации спортивного сердца у юных спортсменов и роль изучения факторов риска в адекватной протекции// Естественные и технические науки №6, 2009, с. 27-37
5. Дегтярева Е.А., Павлова Е.С., Овсянников Д.Ю. Предоперационное ведение младенцев с врожденными пороками сердца и пневмонией //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014, №3 50-57.
6. Дегтярёва Е.А., Кантемирова М.Г., Жданова О.И., Трошева О.Н.// Миокардит у юных спортсменов Казанский медицинский журнал. Т.96, №4 Казань, 2015, С. 669 – 674, 2015
7. Дегтярева Е.А., Филатчева Е.А., Кантемирова М.Г., Игитян З.С., Куфа М.А.// Новые аспекты первичной профилактики у детей с отягощенной наследственностью по раннему атерогенезу Актуальные вопросы педиатрии, перинатологии и репродуктологии: межвузовский сборник научных трудов. Под ред. А. В. Прахова. VII. – Н. Новгород Россия, Нижний Новгород, «Николаев Ю.А», 2015, С.71-93.
8. Жданова Л. И., Кожевникова Г. М., Котлукова Н. П., Чернявская Н. А. Значение внутриутробных вирусных инфекций в патологии сердечно-сосудистой системы у новорожденных и детей раннего возраста /Тез. докл. конгресса "Детская кардиология-2000", Москва, 1-3 июня 2000 г. // Вестник аритмологии. 2000. № 18. С. 83-84.
9. Ивянский С.А., Л.А.Балыкова, Э.Н.Каплина, О.В.Ферапонтова// Состояние иммунного статуса и использование иммунотропных средств у детей-спортсменов/ Практическая медицина. - 2010.-6(45).-с.121-125
10. Константинов Б.А., Винницкий Л.И., Иванов В.А. с соавт. «Иммунореабилитация в кардиохирургии (на примере больных с инфекционным эндокардитом)» // Москва, International Journal on Immunorehabilitation, 2000, Vol. 2 №1, с.146-152.
11. Котлукова Н.П., Е.А. Дегтярева Заболевания миокарда Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Н.Н.Володина. Россия, Москва, ГЭОТАР-Медиа,2013, С 253-263
12. Куфа М.А., Дегтярева Е.А., Кантемирова М.Г. Применение методики определения аутоантител для определения групп риска реализации внутриутробной инфекции в целях первичной профилактики //CardioСоматика. Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика. 2015,. С. 55-56.
13. D'Inca R., Varnier M., D'Odorico A., Sturniolo G.C'. Exercise and inflammatory bowel disease: Immunological aspects. // Exercise Immunology Review. - 2000. - Vol.6. - P.43-53.
14. Espersen GT., Elbatk A. at all. Short-term changes in the immune system of elite swimmer under competition conditions. Different immunomodulation induced by various types of sport. (Scand J Med sci Sports 1996 Jun, 6(3) 156
15. Gleeson M. The scientific basis of practical strategies to maintain immunocompetence in elite athletes // Exercise Immunology Review. - 2000. -Vol., 6.- P.75-101.
16. Nieman D.C., Nehlsen-Cannarella S.L., Henson D.A., et al. Immune response to exercise training and/or energy restriction in obese women.// Med.Sci. Sports Exerc. -1998.-Vol.30". - P.679-686.