

УДК 612.017.1:616.126-053.2

Долина А.Б., Вишнякова Т.М.

## ВЛИЯНИЕ ТИМАЛИНА НА ДИНАМИКУ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Росздрава (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В.Говорин)

**Введение.** В последнее время инфекционный эндокардит (ИЭ) рассматривается не только как септический процесс, но и как локальное воспаление инфекционной природы, протекающее внутри кровяного русла, о чем свидетельствуют появившиеся работы, указывающие о нестерильности эндокардиальных структур у больных с врожденными пороками сердца (ВПС) без клинических признаков инфекционного эндокардита [4,5,7]. Характер иммунологических изменений у таких пациентов до настоящего времени остается мало исследованным, что подтверждается неоднозначными данными литературы [1,6,11,12] и требует дальнейшего изучения.

В последнее время в иммунных реакциях широко изучаются межклеточные взаимодействия, опосредуемые цитокинами, благодаря которым регулируется амплитуда, характер и продолжительность иммунного ответа. Роль цитокинов в патогенезе ИЭ изучена недостаточно, о чем свидетельствует небольшое количество работ, освещающих данную проблему [11,13]. Между тем неадекватный синтез цитокинов, при данной патологии, может привести либо к персистенции инфекции на клапанах сердца либо явиться фактором повреждения эндокарда.

В результате многочисленных наблюдений установлено, что пептидные тимомиметики при различных патологических состояниях активно вмешиваются в иммунный ответ на медиаторном уровне, оказывая модулирующее влияние на продукцию цитокинов [10].

**Целью работы** явилось изучение динамики уровня некоторых цитокинов у детей, страдающих ИЭ, в процессе лечения тималином.

**Материалы и методы.** Клиническую группу составили 30 детей в возрасте 6-14 лет с диагнозом вторичный инфекционный эндокардит, который был документирован на основании критериев Duke (1994). Предрасполагающими для развития ИЭ явились следующие кардиогенные факторы: врожденные пороки сердца (6 детей); приобретенные пороки сердца (2 ребенка); после оперативной коррекции пороков (12 пациентов),

двустворчатый аортальный клапан (8 детей), после протезирования клапанов сердца (1 ребенок) и 1 пациент после удаления инородного тела (катетер) из правого предсердия. У исследуемых пациентов отмечалась минимальная степень клинико-лабораторной активности процесса. Положительная гемокультура выявлена у 2 детей. По данным ЭхоКГ вегетации определялись у 18 (60%) пациентов, остальные 12 (40%) имели косвенные признаки поражения эндокарда: утолщение, повышение эхоплотности створок клапанов, нарастание регургитации на клапане.

Все пациенты были разделены на 2 группы: первая (20 детей), которые получали традиционную терапию антибиотиками широкого спектра действия (защищенные полусинтетические пенициллины, цефалоспорины II-III поколения, аминогликозиды), парентеральным способом. Срок терапии в зависимости от клинико-лабораторных проявлений составил от 2 до 4 недель. Вторая группа (10 человек), которые наряду с традиционной терапией получали тималин в дозе 0,2 мг/кг в сутки. Препарат вводился внутримышечно через день, всего 10 инъекций. Сравнимые группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу и клиническим проявлениям.

При поступлении в стационар и после окончания курса лечения определялась концентрация цитокинов в крови. В качестве контроля были использованы аналогичные показатели 20 здоровых детей в возрасте от 7 до 16 лет.

Для определения уровня цитокинов в сыворотке крови (IL-4, IL-1 $\alpha$ , IL-8, IF- $\gamma$ ) использовались наборы реагентов ЗАО "Вектор-Бест" (г. Новосибирск). Измерение уровня цитокинов проводили методом твердофазного ИФА.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи электронной программы (Microsoft Office 2003 for Windows XP Professional). Различия между двумя средними значениями при нормальном распределении признака оценивали по критерию Стьюдента. Различия сравниваемых показателей считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** У больных ИЭ, при определении уровня некоторых про- и противовоспалительных цитокинов, выявлены следующие показатели (табл. 1). Исходный уровень провоспалительного цитокина IL-8 определялся в 3 раза выше ( $24,2 \pm 2,2$  пг/мл), чем у пациентов контрольной группы ( $8 \pm 0,5$  пг/мл). Концентрация IL-1 $\alpha$ , по сравнению с контролем была сниженной и составила  $26,2 \pm 3,5$  пг/мл ( $p < 0,03$ ). IF- $\gamma$  в нача-

ле терапии также имел низкие значения -  $9 \pm 1,1$  пг/мл, при норме -  $22,7 \pm 2,8$  пг/мл. У детей с данной патологией продукция противовоспалительного цитокина-IL-4 оказалась сниженной более чем в 4 раза ( $p < 0,001$ ).

У пациентов, на фоне терапии (табл. 1), как при стандартной, так и при использовании тималина уровень ИЛ-1 $\square$  понижался в 4 раза. Высокая концентрация IL-8 нормализовалась после использования в комплексном лечении тималина, а дети, находившиеся на стандартном схеме лечения, имели повышенное содержание данного интерлейкина. Сниженные показатели IF- $\square$  после проведенной терапии возрастали более чем в 2 раза не зависимо от вида терапии. Увеличение IL-4 происходило в обеих группах, но в большей степени у пациентов, которые применяли в комплексном лечении тималин.

Такое изменение цитокинового статуса у детей с ИЭ вполне объяснимо. IL-8 является хемотоксичным цитокином, продуцируемый иммунными клетками и эндотелием в ответ на антигенную стимуляцию и цитокиновую активность. Он играет важную роль в инициации и поддержании воспалительного процесса, индуцируя молекулы адгезии, способные осуществлять взаимодействие лейкоцитов и эндотелиальных клеток с последующим привлечением макрофагов и нейтрофилов в зону воспаления. В отличие от классических провоспалительных цитокинов, которые активируют гены белков-реактантов острой фазы воспаления, хемокины регулируют процесс хемотаксиса и хемотаксиса [8,9,14]. Полученные нами результаты позволяют предположить, что при инфекционном эндокардите хемотаксис активирован на этапе повреждения соединительной ткани эндокарда. При стандартной терапии уровень IL-8 остается достаточно высоким  $19,7 \pm 3,6$  пг/мл, что свидетельствует о сохраняющейся воспалительной активности процесса. При использовании у пациентов в комплексном лечении тималина содержание IL-8 восстанавливается до нормы.

IL-1 $\square$  является главным медиатором развития местной воспалительной реакции, стимулирует развитие целого комплекса защитных реакций организма, направленных на ограничение распространения инфекции, элиминацию микроорганизмов и восстановление целостности поврежденных тканей. Генерализация воспаления ведёт к появлению IL-1 в циркуляции и его системному действию, активации острофазового ответа, пирогенной активности, стимуляции различных органов и систем, необходимых для обеспечения

Таблица 1  
Содержание цитокинов у детей с ИЭ  
и изменение их под влиянием терапии

Цитокины (пг/мл)	Контроль (n=20)	Дети, страдающие ИЭ		
		В начале терапии (n=30)	После стандартного лечения (n=20)	После лечения с применением тималина (n=10)
ИЛ-8	$8 \pm 0,5$	$24,2 \pm 2,2$ $p < 0,001$	$19,7 \pm 3,6$ $p < 0,03$	$6,6 \pm 1,1$ $p^* < 0,001$ $p^{**} < 0,02$
ИЛ-1 $\square$	$36,6 \pm 2,6$	$26,2 \pm 3,5$ $p < 0,03$	$6,2 \pm 0,8$ $p < 0,001$ $p^* < 0,001$	$6,7 \pm 0,8$ $p < 0,001$ $p^* < 0,003$
INF- $\square$	$22,7 \pm 2,8$	$9 \pm 1,1$ $p < 0,001$	$22,8 \pm 0,9$ $p^* < 0,001$	$21,9 \pm 1,9$ $p^* < 0,001$
ИЛ-4	$34,3 \pm 2$	$7,7 \pm 1,2$ $p < 0,001$	$11,2 \pm 0,2$ $p < 0,001$ $p^* < 0,02$	$17,3 \pm 1,4$ $p < 0,001$ $p^* < 0,001$ $p^{**} < 0,001$

$P < 0,05$  по отношению к контрольной группе;

$P^* < 0,05$  по отношению к началу лечения;

$P^{**} < 0,05$  по отношению к стандартной терапии;

защитных реакций [8,9,14]. Вероятно малосимптомное течение инфекционного эндокардита, отсутствие лихорадки, невысокая лабораторная активность и низкий уровень IL-1 $\square$  в крови у данных пациентов, свидетельствует о местном действии данного цитокина, где и происходят основные патогенетические преобразования при ИЭ. Снижение IL-1 $\square$  на фоне терапии свидетельствует о затухании воспалительной реакции и превалировании в процессе противовоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-4.

IF- $\square$  является маркером клеточного иммунного ответа, как и другие цитокины, продуцируемые Th1. Он образуется и активируется не при первой встрече с антигеном и редко присутствует в нормальных концентрациях на ранних стадиях патологического процесса. IF- $\square$  осуществляет свои цели в процессе лечения и снижения воспалительной реакции организма, что и наблюдается в данной ситуации.

С увеличением IL-4, как и других противовоспалительных цитокинов, связано затухание воспалительной реакции, что и происходит в периоде обратного развития. В свою очередь тормозится функция Т-хелперов 1-го клона. Их действие позволяет регулировать, а в финале и разорвать миграционный поток лимфоцитов в очаг воспаления и ограничить повреждение. [2,3,8,9]. Кроме этого, противовоспалительные цитокины посредством лимфоцитов изменяют течение гемостатических реакций, устраняя гиперкоагуляцию, которая имеет место при различных вари-

антах течения ИЭ [5,6,13].

Таким образом, у детей, страдающих инфекционным эндокардитом, синтез цитокинов имеет свои особенности и свидетельствует о сдвигах в иммунной системе. Применение в комплексной терапии иммуномодулятора - тималина в большей степени нормализует уровень данных цитокинов, чем стандартная терапия.

**Выводы:**

1. У детей с инфекционным эндокардитом до начала терапии отмечается повышенный синтез провоспалительного цитокина ИЛ-8 и низкий уровень ИЛ-1 $\alpha$ , ИФ- $\gamma$  и ИЛ-4.

2. Применение тималина в комплексном лечении у больных сопровождается нормализацией уровня ИЛ-8, ИФ- $\gamma$  и ИЛ-4, что не наблюдается при стандартной терапии.

---

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белозеров Ю.М. Детская кардиология / Ю.М.Белозеров. - М.:МЕДпресс-информ, 2004.- 600 с.
2. Витковский Ю.А., Кузник Б.И. Влияние свертывания крови и фибринолиза на содержание субпопуляций лимфоцитов, цитокинов и иммуноглобулинов // Тромбоз, гемостаз и реология.- 2001. - № 4. - С.21-23.
3. Витковский Ю.А. Влияние интерлейкина -1 на способность выделять факторы, влияющие на адгезию и агрегацию тромбоцитов, свертывание крови и фибринолиз / Ю.А.Витковский, Б.И.Кузник // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2002. -Т 88, № 4. - С. 468 - 475.
4. Гаджиев А.А. Инфекционный эндокардит у пациентов с врожденными пороками сердца: этиология, патогенез, принципы диагностики / А.А.Гаджиев, Ю.В.Рознерица, Д.А. Попов // Детские болезни сердца и сосудов. - 2006. - №5. - С.11-18
5. Гогин Е. Роль тромбообразования в генезе инфекционных эндокардитов // Врач.- 1999.- № 4. - С.18-20
6. Гуревич М.А. Современный инфекционный эндокардит / М.А.Гуревич, С.Я.Тазина, К.И. Савицкая. - М.: МОНИКИ, 2001.- 229 с.
7. Дюжиков А.А. Возможности прогнозирования выявления морфологических маркеров инфекционного эндокардита по клиническим признакам/ А.А.Дюжиков, В.В.Румбешт, А.Э. Мационис // Детские болезни сердца и сосудов.- 2007.- № 1. - С.-60-62
8. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. - СПб.: Фолиант, 2008.-552с.
9. Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность (лекция)/ К.П. Кашкин// Клиническая лабораторная диагностика. - 1998.- №11.- С. 21-33.
10. Кузник Б.И. Пептидные биорегуляторы / Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. - М: Вузовская книга, 2004. - 402 с.
11. Леган М.В. Состояние систем специфической и неспецифической адаптации у больных приобретенными пороками сердца, осложненные инфекционным эндокардитом / М.В.Леган, А.Н. Малыгина // Патология кровообращения и кардиохирургия .-2002.- № 1.- С.36-40
12. Татарченко И.П. Инфекционный эндокардит: иммунные нарушения, дифференцированная терапия / И.П.Татарченко, В.Т.Комаров, Р.П.Савченко // Терапевтический архив. - 1999.- № 4. - с. 44-47.
13. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты / В.П.Тюрин. - М.: ГЭОТАР - МЕД, 2002. - 224 с.
14. Черешнов В.А. Иммунология воспаления: роль цитокинов/ В.А. Черешнов, Е.Ю. Гусев// Мед. иммунология. - 2001. - Т.3, №4. - С. 361 - 368.