

# ВЛИЯНИЕ ТИМАЛИНА НА СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА И ЛИМФОЦИТАРНО- ТРОМБОЦИТАРНУЮ АДГЕЗИЮ У ДЕТЕЙ С ВТОРИЧНЫМ ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

Долина А.Б., Кузник Б.И., Розенберг В.Я.,  
Вишнякова Т.М., Витковский Ю.А.

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

**Резюме.** У детей, страдающих инфекционным эндокардитом, снижено содержание ТНК клеток. Одновременно у таких больных отмечается низкая концентрация общего IgG и подклассов: IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>2</sub>, тогда как уровень IgG<sub>4</sub> — повышен. Стимулированный фагоцитоз у больных инфекционным эндокардитом снижен. Относительное и абсолютное число лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов при инфекционном эндокардите повышено. В процессе традиционной терапии с использованием тималина в большей степени, чем при традиционном лечении, нормализовалось состояние гуморального иммунитета и фагоцитарной активности лейкоцитов. Относительное и абсолютное количество лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов при лечении тималином возвращалось к норме, что не отмечалось при традиционной терапии.

*Ключевые слова:* инфекционный эндокардит, тималин, иммунитет, фагоцитоз, лимфоцитарно-тромбоцитарные агрегаты.

*Dolina A.B., Kuznik B.I., Rosenberg V.J., Vishnyakova T.M., Vitkovsky Yu.A.*

## INFLUENCE OF THIMALIN UPON IMMUNITY AND LYMPHOCYTE-PLATELET ADHESION IN CHILDREN WITH SECONDARY INFECTIOUS ENDOCARDITIS

**Abstract.** In the children with secondary infective endocarditis, the contents of TNK cells was found to be decreased. Same patients exhibit low concentrations of total IgG and its subclasses, IgG<sub>1</sub> and IgG<sub>2</sub> subclasses decreased, whereas IgG<sub>4</sub> levels are increased. Stimulated phagocytic response is also decreased in these patients, along with increased numbers of lymphocyte/platelet cell aggregates. Effect of a conventional treatment with addition of thymalin when treating secondary infective endocarditis, was more pronounced, in comparison with conventional therapy, with respect to restoration of humoral immunity, phagocytic activity of leukocytes and lymphocyte-platelet adhesion. (*Med. Immunol.*, vol. 12, N 4-5, pp 381-386)

*Keywords:* infectious endocarditis, thymalin, immunity, phagocytosis, lymphocyte/platelet aggregations.

## Введение

В последнее время инфекционный эндокардит (ИЭ) рассматривается не только как септический процесс, но и как локальное воспаление инфекци-

онной природы, протекающее в сосудистом русле, о чем свидетельствует нестерильность эндокардиальных структур у больных с врожденными пороками сердца (ВПС) без клинических признаков ИЭ [8, 9, 11]. Характер иммунологических изменений у таких больных до настоящего времени остается мало исследованным, что подтверждается неоднозначными данными литературы [2, 10, 14, 18] и требует дальнейшего изучения. Все это диктует поиск новых подходов не только к диагностике ИЭ, но и к его лечению.

За последнее десятилетие появились работы, говорящие о том, что применение иммуномодулято-

### Адрес для переписки:

Кузник Борис Ильич,  
Медицинская академия, кафедра нормальной физиологии

672000, г. Чита, ул. Горького, 39а.  
Тел.: (3022) 35-31-33, (3022) 32-16-23.  
Факс: (3022) 32-30-58.  
E-mail: bi\_kuznik@mail.ru

ров у взрослых больных ИЭ сопровождается хорошим клиническим эффектом [7, 10, 17]. В детской же практике опыт по использованию иммунокорректоров при ИЭ отсутствует.

В настоящее время предложен целый ряд новых тестов, позволяющих значительно расширить наши представления о функциях основных защитных систем организма — иммунитета и гемостаза. Один из них получил наименование лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) и заключается в том, что лимфоциты при активации присоединяют к себе кровяные пластинки, образуя конгломераты, количество которых варьирует в зависимости от патологического состояния [4]. Однако в литературе отсутствуют сведения о том, как изменяется ЛТА у больных ИЭ в зависимости от применяемой терапии.

В связи со сказанным мы решили изучить, какие сдвиги наступают в состоянии клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитарной активности и ЛТА у детей, страдающих ИЭ, при стандартном лечении и при использовании в качестве иммуномодулятора тималина.

## 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 оказались следующие кардиогенные факторы: врожденные пороки сердца (6 детей); приобретенные пороки сердца (2 ребенка); после оперативной коррекции пороков (12 детей), двустворчатый аортальный клапан (8 детей), 1 ребенок после протезирования клапанов сердца и 1 — после удаления инородного тела (катетер) из правого предсердия. У исследуемых пациентов отмечалась минимальная степень клиничко-лабораторной активности процесса. Положительная гемокультура выявлена у 2 детей. По данным ЭхоКГ, вегетации определялись у 18 пациентов, остальные 12 детей имели косвенные признаки поражения эндокарда: утолщение, повышение эхоплотности створок клапанов, нарастание регургитации на клапане.

Все наблюдаемые пациенты с момента диагностики инфекционного эндокардита получали антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия, в основном из групп цефалоспоринов II-III поколения, защищенных полусинтетических пенициллинов и аминогликозидов парентеральным способом. Сроки терапии в зависимости от клиничко-лабораторных проявлений составили от 2 до 4 недель. Среди больных было выделено 10 детей, которые наряду с традиционной терапией получали лечение тималином в дозе 0,2 мг/кг в сутки. Препарат вводился внутримышечно через день, курс терапии состоял из 10 инъекций.

В качестве контроля были проведены наблюдения на 20 здоровых детях в возрасте от 6 до 14 лет.

Подсчет основных субпопуляций лимфоцитов производился на проточном цитометре Epics XL-MCL фирмы Beckman Coulter (реактивы Immunotech) с выявлением поверхностных маркеров лейкоцитов CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, IR-Index. Для определения концентрации иммуноглобулинов использовали наборы реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Измерения проводили методом твердофазного ИФА.

Исследование показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии осуществляли по методу, предложенному Ю.А. Витковским и соавт. [4].

Определение базальной (без продигозана) и стимулированной (продигозаном) фагоцитарной активности нейтрофилов исследовали по их способности поглощать частицы латекса.

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. При этом данные считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Наши наблюдения показали, что абсолютное число лейкоцитов и лимфоцитов у пациентов на всем протяжении лечения оставалось в пределах нормы. Количество Т-лимфоцитов, несущих маркеры CD3<sup>+</sup>, а также активных Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>HLA-DR) до начала терапии не отличалось от контроля. Абсолютное содержание лимфоцитов CD4<sup>+</sup> имело тенденцию к увеличению ( $P < 0,2$ ), CD8<sup>+</sup> и соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> сохранялось в пределах нормы. Относительное и абсолютное число натуральных киллеров — NK (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) на всем протяжении лечения находилось в пределах нормы, а количество TNK (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) в начале лечения было сниженным в 2 раза ( $49,2 \pm 11$  при норме  $91,9 \pm 16$ ,  $p < 0,04$ ).

В процессе традиционной терапии отмечалось повышение количества лимфоцитов CD8<sup>+</sup> ( $p < 0,04$ ), при этом число клеток с маркером CD4<sup>+</sup> оставалось на прежнем уровне. Соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> при традиционной терапии не изменялось, но отмечалось значительное снижение активных Т-лимфоцитов, что, вероятно, связано с применением антибиотиков, угнетающих иммунитет.

После использования тималина у больных повышалось содержание Т-лимфоцитов, несущих маркеры CD4<sup>+</sup>, TNK и активных Т-лимфоцитов, уровень цитотоксичных лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) имел тенденцию к повышению ( $p < 0,09$ ), тогда как соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> не изменялось.

Представленные данные свидетельствуют о том, что у детей с проявлениями ИЭ снижено содержание TNK-клеток, важной функцией которых является регуляция соотношения Th1/Th2 путем продукции

IFN $\gamma$  и IL-4, что влияет на адекватный ход иммунного ответа.

При воздействии применяемой традиционной терапии наблюдалась тенденция к увеличению числа лимфоцитов и значительное снижение Т-активных лимфоцитов. Если же к традиционной терапии добавлялся тималин, то содержание лимфоцитов сохранялось в норме, но резко возрастало число TNK, достигая цифр, характерных для здоровых детей.

Полученные данные свидетельствуют о том, что под воздействием тималина наступает полная нормализация клеточного иммунитета.

К началу терапии общее содержание В-лимфоцитов, а также концентрация IgA и IgM у обследованных детей не выходили за пределы нормы, тогда как содержание общего IgG у больных оказалось резко сниженным. Выраженные изменения отмечались и в субклассах IgG: снижение концентрации IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>2</sub> сопровождалось повышением уровня IgG<sub>4</sub> (табл. 2).

При стандартной терапии у детей относительное и абсолютное число В-лимфоцитов возрастало и к концу лечения почти в 2 раза превышало норму. При использовании в комплексной терапии тималина содержание В-лимфоцитов практически не изменялось, оставаясь в пределах нормы. Концентрация IgA и IgM у больных ИЭ как при традиционной терапии, так и при использовании тималина значительно снижалась. Уровень IgG у больных в процессе лечения

(особенно при использовании тималина) значительно увеличивался, хотя и не достигал показателей здоровых детей. Содержание IgG<sub>1</sub> не изменялось у детей, находящихся на традиционной терапии, и повышалось у пациентов, леченых тималином, но при этом оставалось на низких цифрах. Концентрация IgG<sub>2</sub> при использовании тималина значительно увеличивалась и достигала нормы, что не наблюдалось у детей, находившихся на стандартном лечении. Уровень IgG<sub>3</sub> у больных в процессе традиционной терапии снижался в 2 раза, а у детей, применявших тималин, не изменялся. Концентрация IgG<sub>4</sub> в результате лечения повышалась в обеих группах более чем в 4 раза.

Как же могут быть объяснены полученные нами данные?

Известно, что в процессе адекватного иммунного ответа синтез IgM сменяется продукцией более зрелых IgG, обеспечивающих основную противоифекционную защиту. Однако в наших наблюдениях отмечается совершенно иная картина. При повышенном числе В-лимфоцитов продукция IgG оказалась значительно сниженной, что свидетельствует о функциональной несостоятельности В-лимфоцитов при их переходе в плазматические клетки.

Доказано, что бактерицидная активность крови реализуется после активации каскада реакций, в которых участвует система комплемента. Подкласс IgG<sub>3</sub> обладает самой мощной способностью взаимодействовать с компонентом C1q, активируя систему комплемента по классическому пути [1, 15]. IgG<sub>3</sub>

**ТАБЛИЦА 1. СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ИЭ В ПРОЦЕССЕ ПРИМЕНЯЕМОЙ ТЕРАПИИ (M $\pm$ m)**

Показатели	Контрольная группа (n = 10)	До начала терапии (n = 10)	После стандартной терапии (n = 10)	После стандартной терапии + тималин (n = 10)
Лейкоциты, мкл	6,06 $\pm$ 0,27	6,78 $\pm$ 0,88	7,1 $\pm$ 3,9	5,7 $\pm$ 0,3
Лимфоциты, %	36,6 $\pm$ 3,0	35,9 $\pm$ 2,9	35,4 $\pm$ 3,9	39,7 $\pm$ 3,2
абс./мкл	2029 $\pm$ 254	2196 $\pm$ 299	2575 $\pm$ 239; p < 0,1	2217 $\pm$ 163
В-клетки (CD3 <sup>+</sup> СВ19 <sup>+</sup> ), %	11,6 $\pm$ 0,8	13,1 $\pm$ 1,4	15,6 $\pm$ 1,6; p < 0,04	11,5 $\pm$ 1,4
абс.	204,9 $\pm$ 20,3	303 $\pm$ 71	406,7 $\pm$ 78; p < 0,02	249,4 $\pm$ 34,8
Т-клетки (D3 <sup>+</sup> CD19 <sup>-</sup> ), %	76,8 $\pm$ 1,9	76,8 $\pm$ 2,1	73,4 $\pm$ 1,8	79,3 $\pm$ 1,8; p** < 0,03
абс.	1355 $\pm$ 117	1670 $\pm$ 215	1767 $\pm$ 210; p < 0,1	1794 $\pm$ 145,8; p < 0,03
Th-хелперы (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ), %	43,5 $\pm$ 3,2	43,9 $\pm$ 3,3	40,5 $\pm$ 2,2	46 $\pm$ 2,5
абс.	763 $\pm$ 65	967 $\pm$ 118; p < 0,2	996,4 $\pm$ 129,5; p < 0,2	1084 $\pm$ 107; p < 0,02
Тс-цитотоксические (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ), %	25,4 $\pm$ 1,7	27,6 $\pm$ 1,1	27,8 $\pm$ 1,3	26,4 $\pm$ 1,2
абс.	504 $\pm$ 48	624 $\pm$ 106	689,4 $\pm$ 70; p < 0,04	647 $\pm$ 64; p < 0,09
NK (CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ), %	10,9 $\pm$ 1,9	8,8 $\pm$ 1,5	7,5 $\pm$ 0,9	7,6 $\pm$ 1,1
абс.	189,5 $\pm$ 23,8	192 $\pm$ 42	175,4 $\pm$ 13,8	160,4 $\pm$ 24
TNK (CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ), %	5,5 $\pm$ 0,8	2,6 $\pm$ 0,7	2,7 $\pm$ 0,7	3,9 $\pm$ 0,8
абс.	91,9 $\pm$ 16	49,2 $\pm$ 1; p < 0,04	61 $\pm$ 14	97,5 $\pm$ 20; p* < 0,05
Т-активированные (CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> ), %	3,3 $\pm$ 0,6	3,05 $\pm$ 0,6	1,05 $\pm$ 0,08; p < 0,02	3,3 $\pm$ 0,4
абс.	61,4 $\pm$ 14	62,7 $\pm$ 12,5	29 $\pm$ 5; p < 0,04; p* < 0,02	72,1 $\pm$ 12,7; p** < 0,005
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> , %	1,6 $\pm$ 0,15	1,63 $\pm$ 0,16	1,4 $\pm$ 0,1	1,67 $\pm$ 0,15
CD3 <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup> , %	6,6 $\pm$ 0,5	5,5 $\pm$ 0,9	4,3 $\pm$ 0,7; p < 0,01	7,2 $\pm$ 1,1; p** < 0,03

**Примечание.** p < 0,05 – по отношению к контрольной группе; p\* < 0,05 – по отношению к началу лечения; p\*\* < 0,05 – по отношению к стандартной терапии.

ТАБЛИЦА 2. СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ИЭ В ПРОЦЕССЕ ПРИМЕНЯЕМОЙ ТЕРАПИИ (M±m)

Иммуноглобулины (мг/мл)	Контроль (n = 20)	До начала терапии (n = 30)	После стандартной терапии (n = 20)	После стандартной терапии + тималин (n = 10)
IgA	3,1±0,7	2,3±0,4	0,4±0,08 p < 0,001, p* < 0,001	0,6±0,1 p < 0,002, p* < 0,002
IgM	1,5±0,2	1,2±0,1	0,2±0,02 p < 0,001, p* < 0,001	0,4±0,07 p < 0,001, p* < 0,001, p** < 0,001
IgG <sub>1</sub>	6,3±0,4	0,6±0,01 p < 0,001	0,6±0,07 p < 0,001	1,1 ± 0,1 p < 0,001, p* < 0,001, p** < 0,001
IgG <sub>2</sub>	3,6±0,3	0,4±0,07 p < 0,001	1,3 ± 0,2 p < 0,001, p* < 0,001	2 ± 0,2 p < 0,001, p* < 0,001 p** < 0,04
IgG <sub>3</sub>	0,4±0,05	0,4±0,09	0,12 ± 0,01 p < 0,001, p* < 0,015	0,3±0,06 p** < 0,001
IgG <sub>4</sub>	0,1±0,04	0,3±0,02 p < 0,001	1,5±0,3 p < 0,001, p* < 0,001	1,3±0,4 p < 0,001, p* < 0,001
IgG общий	8,1±0,6	2,1±0,3 p < 0,001	3,5±0,3 p < 0,001, p* < 0,003	4,7 ± 0,4 p < 0,001, p* < 0,001 p** < 0,03

**Примечание.** p < 0,05 – по отношению к контрольной группе; p\* < 0,05 – по отношению к началу лечения; p\*\* < 0,05 – по отношению к стандартной терапии.

имеет максимальное число степеней свободы и, являясь наиболее активным, фиксирует комплемент и усиливает антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ), вызывая существенный повреждающий эффект. В меньшей степени данные функции присущи IgG<sub>1</sub>. В то же время IgG<sub>2</sub> необходима для активации системы комплемента по альтернативному пути и играют ключевую роль в уничтожении микроорганизмов, имеющих липополисахаридную оболочку. Дефицит IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>2</sub> у пациентов может свидетельствовать о длительной антигенной стимуляции и развитии иммунодефицитного состояния при инфекционном поражении эндокарда, что ассоциируется с общей вариабельной иммунологической недостаточностью [3, 19]. Гиперпродукция IgG<sub>4</sub> у больных ИЭ является ответной реакцией организма на циркулирующие в кровотоке иммунные комплексы и необходима для опсонизации антигенов и осуществления «эффекторных функций». Высокий уровень IgG<sub>4</sub> чаще сопряжен с аллергическими и аутоиммунными заболеваниями, что, вероятно, связано с продолжительной антигенной стимуляцией иммунной системы больных [1, 15].

Применение в комплексном лечении иммуномодулятора тималина в большей степени устраняет дефицит IgG и снижает супрессивное влияние антибактериальной терапии на гуморальное звено иммунитета.

В дальнейшем нами изучено состояние фагоцитарной активности лейкоцитов у больных ИЭ в процессе традиционного лечения и при использовании тималина (табл. 3).

Оказалось, что фагоцитарный индекс (ФИ) у больных имел тенденцию к снижению (p < 0,1), а фагоцитарное число (ФЧ) находилось в пределах нормы. Вместе с тем, лейкоциты больных не реагировали на стимуляцию, тогда как у здоровых детей под действием стимулятора (продиогиозана) ФИ и ФЧ возрастали. Следует отметить, что у больных ИЭ отмечается несостоятельность гранулоцитов, связанная с дефицитом катионного белка лактоферрина и лизоцима [10, 14]. Наиболее активным стимулятором фагоцитоза являются опсонизированные микроорганизмы, в опсонизации которых участвуют иммуноглобулины и система комплемента. У больных с ИЭ низкий уровень общего IgG за счет фракций IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub> не обеспечивает достаточную работу комплемента как по классическому, так и по альтернативному пути активации, благодаря чему снижается скорость фагоцитоза микроорганизмов, опсонизированных антителами, и в защитную реакцию слабо вовлекается адаптивный иммунитет.

При стандартной терапии больных фагоцитарные показатели не изменялись. Применение тималина в комплексном лечении не изменяло базисные ФИ и ФЧ. В то же время у таких детей, получавших тималин, стимулированные ФИ и ФЧ (p < 0,05) значительно увеличивались и достигали показателей здоровых детей. Не исключено, что обнаруженный благоприятный эффект от действия тималина связан с его влиянием на процессы метаболизма [13].

Одной из задач наших исследований явилось изучение в процессе лечения больных ИЭ динамики ЛТА (табл. 4).

ТАБЛИЦА 3. СОСТОЯНИЕ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕЙКОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ИЭ В ПРОЦЕССЕ ПРИМЕНЯЕМОЙ ТЕРАПИИ (M±m)

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	До начала терапии (n = 20)	После стандартной терапии (n = 10)	После стандартной терапии + тималин (n = 10)
Фагоцитарный индекс базисный, %	39,4±1,5	35±2,1 p < 0,1	34,7±2,2 p < 0,08	37,4±3,5
Фагоцитарный индекс стимулированный, %	43,9±1,7	37,5±2,4 p < 0,04	36,8±2,6 p < 0,03	45±1,8 p* < 0,05, p** < 0,04
Фагоцитарное число базисное	2,7±0,2	2,6±0,2	2,5±0,16	3±0,5
Фагоцитарное число стимулированное	3,5±0,2	2,8±0,2 p < 0,02	2,8±0,18 p < 0,03	4±0,5 p* < 0,04, p < 0,03

**Примечание.** p < 0,05 – по отношению к контрольной группе; p\* < 0,05 – по отношению к началу лечения; p\*\* < 0,05 – по отношению к стандартной терапии.

У пациентов, страдающих ИЭ, способность лимфоцитов образовывать коагрегаты с тромбоцитами оказалась усиленной. Так, число ЛТА у них увеличилось до 20±0,7%, в то время как у здоровых детей оно составляло 14±0,6% (p < 0,04). Абсолютное число лимфоцитов, участвующих в адгезии, также возросло почти в 2 раза (p < 0,002).

Повышение числа ЛТА свидетельствует о напряжении клеточного иммунитета, их уменьшение – о его угнетении или истощении [4, 5, 12]. Наши наблюдения свидетельствуют о том, что при ИЭ у детей имеется первая фаза этого процесса.

Доказано, что клетками, взаимодействующими с кровяными пластинками, являются Т-хелперы, а также НК и ТНК, активированные ИЛ-2, тогда как роль других лимфоцитов в образовании ЛТА крайне мала [4, 6, 12]. Вот почему кроме определения степени ЛТА, мы решили выяснить, какой процент

ЛТА образуют Т-хелперы изолированно и совместно с НК и ТНК (табл. 4).

Если представить, что ЛТА образуют только Т-хелперы, то в норме относительное число таких клеток соответствует 36,8±2,3%. Если же в число ЛТА-образующих клеток также включить НК и ТНК, то окажется, что эти цифры снижаются до 27,2±1,6%.

При ИЭ процент лимфоцитов, образующих ЛТА, значительно возрастает и достигает для Т-хелперов 47,8±3,9% (p < 0,03), а для Т-хелперов, НК и ТНК – 38,6±4,5% (p < 0,03). На фоне стандартной терапии у больных процентное содержание ЛТА независимо от применяемых расчетов оставалось резко увеличенным. После использования тималина у больных число ЛТА, образуемых Т-хелперами изолированно и совместно с НК и ТНК, восстанавливалось до нормы, что является благоприятным признаком и свидетельствует о явном затухании патологического процесса.

ТАБЛИЦА 4. ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЯЕМОЙ ТЕРАПИИ НА ЛИМФОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНУЮ АДГЕЗИЮ (M±m)

Показатель	Контроль (n = 10)	До начала терапии (n = 10)	После стандартной терапии (n = 10)	После терапии + тималин (n = 10)
ЛТА, %	14±0,6	20±0,7 p < 0,04	15,8±0,7 p* < 0,001	13±0,4 p* < 0,001, p** < 0,003
Лимфоциты, %	36,6 ± 2,9	35,9 ± 2,9	35,4±3,9	39,7±3,2
Лимфоциты, абс.	2029,2±254	2195,8 ± 298	2574,8±122	2217,4±163,1
Лимфоциты, участвующие в адгезии	284±24	439,1±35,7 p < 0,002	406,8±32,8 p < 0,007	288,2±23 p* < 0,002, p** < 0,008
Th (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ), абс./мкл.	763±65	967±118	996,4±129,5	1083,9±107,3 p < 0,02
Процент ЛТА по отношению к Th (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> )	36,8±2,3	47,8±3,9 p < 0,03	43±3,2	30±2,6 p* < 0,006, p** < 0,001
Th (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ) + NK (CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ) + ТНК- (CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ), абс./мкл	1044±56	1208,2±129,8	1232,8±133,8	1341,5±104,9; p < 0,02
Процент ЛТА по отношению к Th (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> )+NK (CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> )+ТНК (CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> )	27,2±1,6	38,6±4,5 p < 0,03	37,9±4,8 p < 0,05	23,5±1,9 p* < 0,006, p** < 0,01

**Примечание.** p < 0,05 – по отношению к контрольной группе; p\* < 0,05 – по отношению к началу лечения; p\*\* < 0,05 – по отношению к стандартной терапии.

Известно, что активированные лимфоциты, усиленно адгезирующие тромбоциты, благодаря ретракции последних продвигаются через поврежденную сосудистую стенку в очаг воспаления. При этом тромбоциты осуществляют трофическую и репаративную функции, секретируя в окружающую среду ростовые факторы (фактор роста эндотелия сосудов, основной фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста и т.д.) [4, 5, 6, 12].

У детей, страдающих ИЭ, повышение ЛТА свидетельствует о сдвигах в клеточном звене иммунитета и, возможно, носит компенсаторный характер, направленный на усиление клеточного иммунитета.

Под воздействием терапии с использованием тималина происходит нормализация ЛТА. По всей видимости, эта реакция связана с более адекватным перераспределением лимфоцитов между кровью и поврежденными тканями эндокарда.

Полученные данные лишней раз подтверждают благотворное воздействие тималина на состояние иммунологической реактивности организма.

## Выводы:

1. У детей с вторичным ИЭ снижено число ТНК клеток. Одновременно у таких больных наблюдается низкое содержание IgG и отмечается диссоциация в его подклассах: наряду с дефицитом IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>2</sub> выявляются высокие концентрации IgG<sub>4</sub>. У больных ИЭ стимулированный фагоцитарный индекс и фагоцитарное число снижены. Относительное и абсолютное число ЛТА при ИЭ резко повышено.

2. Применение тималина в комплексной терапии больных ИЭ нормализует содержание ТНК, фагоцитарную активность лейкоцитов, лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию, повышает уровень общего IgG и его подклассов – IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>2</sub>, что не наблюдается при традиционной терапии.

## Список литературы

1. Андросова М.В., Годков М.А. Свойства и клиническая значимость субклассов IgG // Лабораторная диагностика. – 2006. – № 5. – С. 12-18.
2. Белозеров Ю.М. Детская кардиология. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 600 с.
3. Варфоломеева М.И., Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х. Характеристика лимфоцитов периферической крови у больных с общей вариабельной иммунологической недостаточностью и возможный путь коррекции несостоятельности лимфоидных элементов // Иммунология. – № 6. – С. 340-343.
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-

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

6. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В., Шенкман Б.З. Влияние интерлейкинов 1 $\beta$ , 2, 10 и 16 на взаимодействие лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов с экстрацеллюлярным матриксом // Иммунология. – 2006. – № 3. – С. 141-143.

7. Винницкий Л.И., Миронова Е.В., Буянтян К.А. Коррекция вторичной иммунной недостаточности как способ профилактики гнойно-септических осложнений после операций с искусственным кровообращением // Анестезиология и реаниматология. – 2005. – № 5. – С. 46-49.

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

9. Гогин Е. Роль тромбообразования в генезе инфекционных эндокардитов // Врач. – 1999. – № 4. – С. 18-20.

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

11. Дюжиков А.А., Румбешт В.В., Мационис А.Э. Возможности прогнозирования выявления морфологических маркеров инфекционного эндокардита по клиническим признакам // Детские болезни сердца и сосудов. – 2007. – № 1. – С. 60-62.

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

13. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Пептидные биорегуляторы. – М.: Вузовская книга, 2004. – 402 с.

14. Леган М.В., Малыгина А.Н., Лукьянчикова Н.Л. Состояние систем специфической и неспецифической адаптации у больных приобретенными пороками сердца, осложненными инфекционным эндокардитом // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2002. – № 1. – С. 36-40.

15. Офицеров В.И. Подклассы иммуноглобулина G: возможности использования в диагностической практике. – ЗАО Вектор-Бест: Кольцово, 2005. – С. 25.

16. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Физиология естественных киллеров. – М.: Медицина – Здоровье, 2005. – 456 с.

17. Татарченко И.П., Комаров В.Т., Савченко Р.П. Инфекционный эндокардит: иммунные нарушения, дифференцированная терапия // Терапевтический архив. – 1999. – № 4. – С. 44-47.

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

19. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты. – СПб., 1998. – 113 с.

*поступила в редакцию 27.01.2010*

*отправлена на доработку 15.02.2010*

*принята к печати 17.02.2010*