

УДК 616.12-008.318.5-053.2-07:612.017:577.1

## КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ИММУНОБИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ФОНЕ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

**Юсупова Гуласар Комиловна** E-mail: [gulasar0011@gmail.com](mailto:gulasar0011@gmail.com) ORCID: 0009-0002-0606-8260

**Ашурова Дилфуза Ташпулатовна** E-mail: [ashurova7900@gmail.com](mailto:ashurova7900@gmail.com) ORCID: 0000-0003-1252-7988

<sup>1</sup>Ташкентский государственный медицинский университет.

~~Аннотация. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) у детей представляет собой прогрессирующее заболевание миокарда, характеризующееся дилатацией полостей сердца и снижением сократительной функции. Одним из клинически значимых осложнений является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая ассоциируется с нарушениями в иммунной и метаболической системах. Ранее исследования указывали на участие цитокинов, иммунных комплексов и оксидативного стресса в прогрессировании ХСН у взрослых, однако данные по детям остаются ограниченными. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) является одной из главных причин острого кардита у детей, приводя к значительным социально-экономическим потерям. Осложненные формы ОРВИ, часто сопровождающиеся тяжелым течением заболевания и неблагоприятным прогнозом, делают диагностику и лечение кардиологической патологии актуальной проблемой. Современные исследования выявили, что аутоиммунные реакции могут приводить к поражению сердца, в частности через воздействие специфических аутоантител на ткани сердца, что вызывает дисфункцию миокарда и развитие кардитов и миокардитов. Аутоиммунные реакции лежат в основе широкого спектра как системных, так и органоспецифических заболеваний. Разнообразие механизмов формирования аутоиммунного ответа в настоящее время не позволяет в полной мере проследить все этапы иммунопатологического процесса. Однако его неизменной составляющей остается наличие органоспецифических аутоантител.~~

**Ключевые слова :** дилатационная кардиомиопатия, недостаточность кровообращения, дети, иммунобиохимические показатели, корреляционный анализ, цитокины, сердечная деятельность

**Abstract.** Dilated cardiomyopathy (DCM) in children is a progressive myocardial disease characterized by dilation of the heart chambers and reduced contractile function. One of the clinically significant complications is chronic heart failure (CHF), which is associated with immune and metabolic system dysfunctions. Previous studies have highlighted the role of cytokines, immune

complexes, and oxidative stress in the progression of CHF in adults; however, data regarding children remain limited.

Acute respiratory viral infections (ARVI) are one of the main causes of acute carditis in children, leading to significant socio-economic consequences. Complicated forms of ARVI, often accompanied by severe disease progression and poor prognosis, make the diagnosis and treatment of cardiac pathology a pressing issue. Recent studies have shown that autoimmune reactions can cause heart damage, particularly through the effect of specific autoantibodies on heart tissues, leading to myocardial dysfunction and the development of carditis and myocarditis. Autoimmune reactions underlie a wide range of both systemic and organ-specific diseases. The diversity of mechanisms involved in the formation of the autoimmune response currently does not allow full tracing of all stages of the immunopathological process. However, the presence of organ-specific autoantibodies remains a consistent component of this process.

**Keywords:** dilated cardiomyopathy, circulatory failure, children, immunobiochemical parameters, correlation analysis, cytokines, cardiac function

**Annotatsiya.** Bolalarda uchraydigan dilatatsion kardiomiopatiya (DKMP) yurak mushagining surunkali kechuvchi kasalligi bo'lib, yurak bo'shliqlarining kengayishi va qisqaruvchanlik funksiyasining pasayishi bilan tavsiflanadi. Uning klinik jihatdan muhim asoratlaridan biri yurak yetishmovchiligining surunkali shakli (YY), bo'lib, bu holat immun va metabolik tizimdagi buzilishlar bilan bog'liq. Oldingi tadqiqotlarda kattalarda YY rivojlanishida sitokinlar, immun komplekslar va oksidlovchi stressning ishtiroki ko'rsatilgan, ammo bolalar bo'yicha ma'lumotlar cheklangan. O'tkir respirator virusli infeksiya (ORVI) bolalarda o'tkir karditning asosiy sababi bo'lib, sezilarli ijtimoiy-iqtisodiy yo'qotishlarga olib keladi. ORVIning asoratli shakllari, ko'pincha og'ir kechishi va noxush prognoz bilan kechishi bilan ajralib turadi, bu esa kardiologik patologiyani aniqlash va davolashni dolzarb muammoga aylantiradi. Zamonaviy tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, autoimmun reaksiyalar yurak to'qimalariga maxsus autoantitanachalar orqali ta'sir qilib, yurak mushagining disfunktsiyasiga va kardit hamda miokarditlarning rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Autoimmun reaksiyalar turli xil tizimli va organ-spesifik kasalliklarning asosini tashkil qiladi. Autoimmun javob shakllanishining mexanizmlari xilma-xilligini hisobga olgan holda, immunopatologik jarayonning barcha bosqichlarini to'liq kuzatib borish hozircha imkonsizdir. Ammo bu jarayonning doimiy tarkibiy qismi bu organ-spesifik autoantitanachalarning mavjudligidir.

**Kalit so'zlar:** dilatatsion kardiomiopatiya, qon aylanish yetishmovchiligi, bolalar, immunobiokimyoviy ko'rsatkichlar, korrelyatsion tahlil, sitokinlar, yurak faoliyati

**Актуальность.** Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) у детей представляет собой прогрессирующее заболевание миокарда, характеризующееся дилатацией полостей сердца и снижением сократительной функции. Одним из клинически значимых осложнений является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая ассоциируется с нарушениями в иммунной и метаболической системах. Ранее исследования указывали на участие цитокинов, иммунных комплексов и оксидативного стресса в прогрессировании ХСН у взрослых, однако данные по детям остаются ограниченными.

Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) является одной из главных причин острого кардита у детей, приводя к значительным социально-экономическим потерям. Осложненные формы ОРВИ, часто сопровождающиеся тяжелым течением

заболевания и неблагоприятным прогнозом, делают диагностику и лечение кардиологической патологии актуальной проблемой. Современные исследования выявили, что аутоиммунные реакции могут приводить к поражению сердца, в частности через воздействие специфических аутоантител на ткани сердца, что вызывает дисфункцию миокарда и развитие кардитов и миокардитов [1, 4, 8].

Диагностика и лечение кардиологической патологии являются одной из наиболее актуальных проблем в современной медицине. В последние годы рядом исследователей предпринимаются попытки использовать специальные методы, направленные на выявление воспалительного поражения сердца инфекционного, аллергического или аутоиммунного генеза как возможного фактора развития различных форм кардитов у детей [2, 6, 9].

Аутоиммунные реакции лежат в основе широкого спектра как системных, так и органоспецифических заболеваний. Разнообразие механизмов формирования аутоиммунного ответа в настоящее время не позволяет в полной мере проследить все этапы иммунопатологического процесса. Однако его неизменной составляющей остается наличие органоспецифических аутоантител [3, 5, 7].

**Цель исследования:** изучение корреляционных взаимосвязей иммунобиохимических маркеров у детей с ревматическими кардитами и делятационной кардиомиопатией.

**Материалы и методы исследования:**

Для корреляционного анализа было отобрано 59 детей с НК и 40 детей с ДКМП которые проходили стационарное лечение в клинике ТашПИ в течение 2021-2023 года.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы ( $Me$ ) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q1 - Q3$ ). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью  $t$ -критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью  $t$ -критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью  $U$ -критерия Манна-Уитни.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.2.6 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

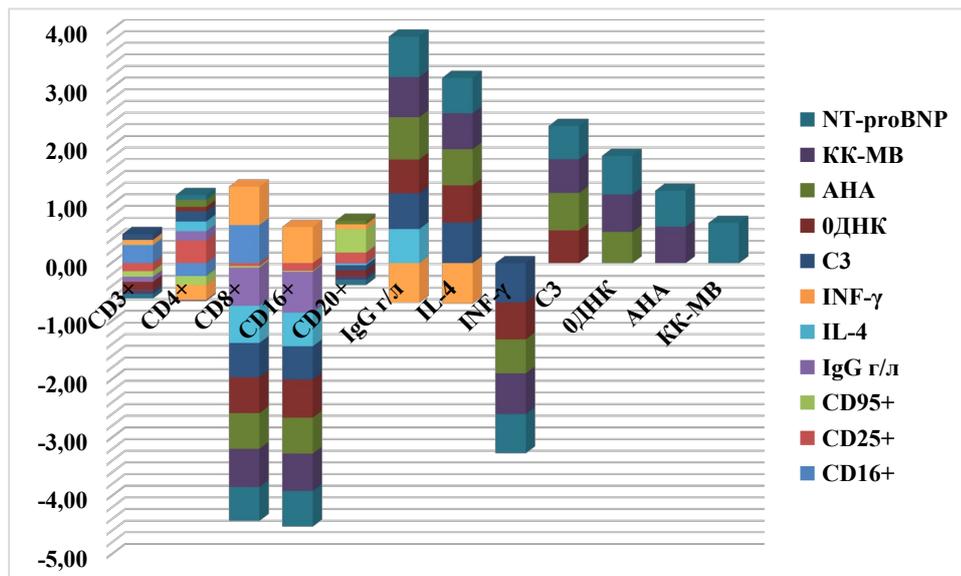
**Результаты исследования и обсуждения:** Нами было изучено корреляционные взаимосвязи 20 клинических и иммунобиохимических показателей у детей с НК. При анализе корреляционных связей было выявлено, что общее количество связей 190 пар. Диапазон изменения показателя корреляции ( $r$ ) варьируется от -0.70 до 0.70. Количество положительных корреляционных связей было 37. Диапазон изменения показателя ( $r$ ) для положительных корреляционных связей: от 0.01 до 0.70. Количество обратных корреляционных связей было 35. Диапазон изменения показателя ( $r$ ) для отрицательных корреляционных связей: от -0.01 до -0.70.

Для более точного анализа дополнительно рассмотрены корреляционные связи с

различной степенью силы:

- Сильные положительные связи ( $r > 0.5$ ): 5 связей
- Умеренные положительные связи ( $0.3 \leq r \leq 0.5$ ): 8 связей
- Слабые положительные связи ( $0.1 \leq r < 0.3$ ): 24 связи
- Сильные отрицательные связи ( $r > 0.5$ ): 5 связей
- Умеренные отрицательные связи ( $0.3 \leq r \leq 0.5$ ): 6 связей
- \*\*Слабые отрицательные связи ( $0.1 \leq r < 0.3$ ): 24 связи

Таким образом, большинство корреляционных связей являются слабыми и умеренными, что свидетельствует о сложной и многофакторной природе взаимодействий в иммунной системе детей с НК.



**Рис.1. Корреляционные взаимосвязи иммунобиохимических показателей у детей с НК**

При анализе взаимосвязей корреляции полученных данных у детей с НК выявлено следующее:

1. Сильные прямые связи

**CD8+ и INF-γ ( $r = 0.66$ ):** CD8+ T-клетки, известные как цитотоксические T-клетки, играют ключевую роль в уничтожении инфицированных вирусами и раковыми клетками. INF-γ (интерферон-гамма) — цитокин, который активирует макрофаги и увеличивает антиген-презентирующую способность клеток. Сильная положительная корреляция указывает на то, что активация CD8+ T-клеток сопровождается повышением уровня INF-γ, усиливая противовирусный и противоопухолевый иммунный ответ.

**CD8+ и CD16+ ( $r = 0.65$ ):** CD16+ клетки включают в себя NK-клетки и некоторые моноциты. Эти клетки участвуют в процессе антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC). Сильная связь между CD8+ и CD16+ клетками может указывать на скоординированный ответ в условиях хронического воспаления или инфекции, где и цитотоксические T-клетки, и NK-клетки активно уничтожают инфицированные или поврежденные клетки.

**IgG и IL-4 ( $r = 0.59$ ):** IL-4 — цитокин, который стимулирует дифференцировку B-клеток в плазматические клетки и продукцию антител класса IgG. Средняя положительная корреляция подтверждает роль IL-4 в гуморальном иммунном ответе и его влияние на уровень IgG в сыворотке крови.

2. Умеренные прямые связи

**CD4+ и CD25+ ( $r = 0.39$ ):** CD25 является маркером активированных T-регуляторных

клеток (Tregs), которые подавляют иммунные ответы и поддерживают иммунологическую толерантность. Умеренная корреляция между CD4+ и CD25+ может указывать на активацию Tregs в ответ на антигенную стимуляцию CD4+ Т-клеток, что важно для контроля аутоиммунных реакций и воспаления.

CD20+ и CD95+ ( $r = 0.40$ ): CD20+ В-клетки играют ключевую роль в гуморальном иммунном ответе, продуцируя антитела. CD95 (Fas-рецептор) участвует в апоптозе клеток. Средняя положительная корреляция может указывать на повышение экспрессии CD95 на В-клетках, что способствует регуляции их выживаемости и апоптоза в ответ на хроническую стимуляцию антигеном.

### 3. Сильные обратные связи

CD8+ и IgG ( $r = -0.65$ ): Негативная корреляция между уровнем CD8+ Т-клеток и IgG может отражать обратную регуляцию клеточного и гуморального иммунного ответа. Высокая активность цитотоксических Т-клеток может сопровождаться снижением продукции антител, что необходимо для сбалансированного иммунного ответа и предотвращения гиперреактивности иммунной системы.

CD8+ и IL-4 ( $r = -0.64$ ): IL-4 в основном ассоциируется с Th2-ответом, который поддерживает гуморальный иммунный ответ. Сильная отрицательная корреляция с CD8+ Т-клетками указывает на переключение иммунного ответа от клеточного (Th1) к гуморальному (Th2), что важно для регулирования различных типов иммунных реакций.

CD8+ и ОДНК ( $r = -0.61$ ): Антитела против двухцепочечной ДНК (ОДНК) являются маркерами аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка. Умеренная отрицательная корреляция с CD8+ может указывать на подавление аутоиммунных реакций в условиях высокой активности цитотоксических Т-клеток.

CD8+ и АНА ( $r = -0.62$ ): Антиядерные антитела (АНА) также являются маркерами аутоиммунных заболеваний. Отрицательная корреляция с CD8+ подтверждает влияние цитотоксических Т-клеток на снижение аутоиммунных процессов.

CD16+ и IgG ( $r = -0.70$ ): CD16+ клетки включают в себя NK-клетки, которые участвуют в регуляции гуморального иммунного ответа. Негативная корреляция с IgG указывает на баланс между цитотоксической активностью и продукцией антител, что важно для поддержания иммунологического гомеостаза.

CD16+ и IL-4 ( $r = -0.58$ ): Отрицательная корреляция между CD16+ клетками и IL-4 подтверждает влияние цитотоксических механизмов на подавление Th2-ответа, что важно для регуляции воспаления и предотвращения гиперреактивных иммунных реакций.

Таким образом, исследование взаимосвязей между различными иммунологическими параметрами у детей с НК выявило как сильные, так и слабые корреляции, отражающие сложные механизмы регуляции иммунного ответа. Сильные положительные и отрицательные корреляции указывают на ключевые взаимодействия между клеточными и гуморальными компонентами иммунной системы, а также на баланс между про- и противовоспалительными процессами. Умеренные и слабые корреляции подчеркивают тонкие механизмы регуляции, важные для поддержания иммунологического гомеостаза. Эти данные могут быть использованы для разработки новых диагностических и терапевтических стратегий в лечении иммунологических заболеваний у детей.

Далее нами было изучено корреляционные взаимосвязи 20 клинических и иммунобиохимических показателей у детей с ДКМП.

Общее количество корреляционных связей было 190 пар. Диапазон изменения показателя корреляции ( $r$ ) варьируется от -0.69 до 0.71. Количество положительных корреляционных связей: 83. Диапазон изменения показателя ( $r$ ) для положительных

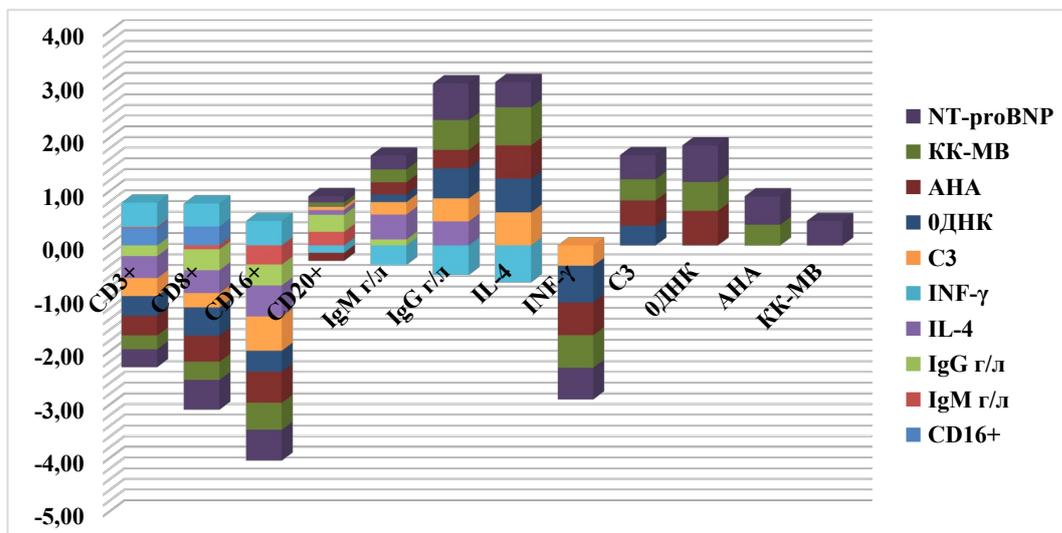
корреляционных связей: от 0.01 до 0.71. Количество обратных корреляционных связей: 74. Диапазон изменения показателя ( $r$ ) для отрицательных корреляционных связей: от -0.01 до -0.69.

Для более точного анализа можно дополнительно рассмотреть корреляционные связи с различной степенью силы:

- Сильные положительные связи ( $r > 0.5$ ): 7 связей
- Умеренные положительные связи ( $0.3 \leq r \leq 0.5$ ): 15 связей
- Слабые положительные связи ( $0.1 \leq r < 0.3$ ): 61 связь
- Сильные отрицательные связи ( $r > 0.5$ ): 7 связей
- Умеренные отрицательные связи ( $0.3 \leq r \leq 0.5$ ): 14 связей
- Слабые отрицательные связи ( $0.1 \leq r < 0.3$ ): 53 связи

Таким образом, в данном анализе выявлено, что из 190 возможных корреляционных связей, 83 являются положительными, а 74 - отрицательными. Диапазон изменения показателя корреляции ( $r$ ) варьируется от -0.69 до 0.71, с большинством корреляций в диапазоне слабых и умеренных значений.

Большинство корреляционных связей являются слабыми и умеренными, что свидетельствует о сложной и многофакторной природе взаимодействий в иммунной системе у детей с ДКМП.



**Рис.2. Корреляционные взаимосвязи иммунобиохимических маркеров у детей с ДКМП**

Анализ корреляционных взаимосвязей у детей с ДКМП выявил:

**1. Сильные прямые связи ( $r > 0.5$ )**

**INF- $\gamma$  и IL-4 (0.71):** Интерферон-гамма (INF- $\gamma$ ) и интерлейкин-4 (IL-4) представляют собой важные цитокины, участвующие в регуляции иммунного ответа. INF- $\gamma$  стимулирует клеточный иммунитет, активируя макрофаги и стимулируя продукцию антител. IL-4, напротив, участвует в гуморальном иммунитете, стимулируя выработку антител и переключение классов иммуноглобулинов. Сильная корреляция между INF- $\gamma$  и IL-4 может указывать на их совместную роль в регуляции баланса между клеточным и гуморальным иммунитетом у детей с ДКМП.

**IL-4 и C3 (0.62):** C3 является компонентом комплемента, который играет ключевую роль в опсонизации и лизисе патогенов. Корреляция между IL-4 и C3 может указывать на влияние IL-4 на активацию комплемента, что важно для эффективного иммунного ответа.

**IL-4 и ОДНК (0.63), IL-4 и АНА (0.62):** Антинуклеарные антитела (АНА) и ОДНК могут

указывать на аутоиммунные процессы. Корреляция с IL-4 может отражать роль этого цитокина в регуляции аутоиммунных реакций, что важно в контексте аутоиммунных компонентов в патогенезе ДКМП.

IgG г/л и NT-proBNP (0.68): NT-proBNP является маркером сердечной недостаточности. Корреляция с уровнем IgG может указывать на роль иммуноглобулинов в воспалительных процессах, влияющих на сердечную функцию у детей с ДКМП.

#### 2. Умеренные прямые связи ( $0.3 \leq r \leq 0.5$ )

INF- $\gamma$  и CD8+ (0.43): CD8+ Т-лимфоциты играют ключевую роль в цитотоксическом ответе. Корреляция с INF- $\gamma$  указывает на активацию цитотоксического ответа, что важно для уничтожения инфицированных клеток.

INF- $\gamma$  и CD3+ (0.46): CD3+ Т-лимфоциты являются маркером всех Т-клеток. Корреляция с INF- $\gamma$  подчеркивает роль этого цитокина в активации Т-клеточного ответа.

INF- $\gamma$  и CD16+ (0.46): CD16+ является маркером NK-клеток. Корреляция с INF- $\gamma$  может указывать на их роль в противовирусной защите и уничтожении опухолевых клеток.

IL-4 и IgM г/л (0.46): Корреляция между IL-4 и IgM подчеркивает роль IL-4 в гуморальном ответе и переключении классов иммуноглобулинов, что важно для первичной иммунной реакции.

CD3+ и CD16+ (0.32): Эта корреляция может указывать на взаимодействие между Т-клетками и NK-клетками, что важно для координации врожденного и адаптивного иммунитета.

#### 3. Сильные обратные связи ( $r > -0.5$ )

CD16+ и C3 (-0.64): Отрицательная связь подчеркивает регуляторную роль NK-клеток в активации комплемента.

CD3+ и C3 (-0.64): Отрицательная корреляция между CD3+ и C3 может указывать на угнетение комплемента при активации Т-клеток, что может быть связано с иммуносупрессивными механизмами.

CD16+ и IL-4 (-0.58): Отрицательная корреляция между CD16+ и IL-4 указывает на противоположные эффекты этих компонентов в регуляции иммунного ответа, где IL-4 может подавлять функцию NK-клеток.

#### 4. Умеренные обратные связи ( $-0.3 \leq r \leq -0.5$ )

CD16+ и IgM г/л (-0.36): Эта корреляция может указывать на угнетение первичного гуморального ответа NK-клетками.

Таким образом, проведенный анализ выявил, что иммунная система детей с ДКМП характеризуется комплексными и многоплановыми взаимодействиями между различными клеточными и гуморальными компонентами. Анализ корреляционных связей в иммунной системе у детей с ДКМП показал, что большинство взаимодействий имеют умеренную или слабую силу, что отражает сложность иммунных процессов. Сильные связи подчеркивают ключевые взаимодействия, такие как регуляция цитокинов и активация комплемента, которые могут играть важную роль в патогенезе заболевания. Этот анализ подчеркивает необходимость дальнейших исследований для более глубокого понимания иммунологических механизмов и разработки эффективных терапевтических стратегий для лечения ДКМП у детей.

#### Список использованной литературы

1. Alida L.P. Caforio, Niall J. Mahon, Francesco Tona, William J. McKenna. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. First published: 10 October 2002, [https://doi.org/10.1016/S1388-9842\(02\)00010-7](https://doi.org/10.1016/S1388-9842(02)00010-7).

2. Amdani, S. M. et al. Successful treatment of fulminant neonatal enteroviral myocarditis in monozygotic diamniotic twins with cardiopulmonary support, intravenous immunoglobulin and pocapavir. *BMJ Case Rep.* 2018, bcr-2017-224133 (2018).
3. Baik, S. H. et al. A case of influenza associated fulminant myocarditis successfully treated with intravenous peramivir. *Infect. Chemother.* 47, 272–277 (2015).
4. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res.* 2001;50:290–300.
5. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on etiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2013;34(33):2636–2648. doi: 10.1093/eurheartj/eh210.
6. Di Bella G, Pizzino F, Calabrò M, et al. New findings and the role of cardiac imaging in myocarditis and related induced cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Echography.* 2012; (22):54-59. 10.1016/j.jcecho.2012.03.001. doi: 10.1093/eurheartj/eh210
7. Durani Y, Egan M, Baffa J, et al. Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. *Am J Emerg Med.* 2009;27(8):942–947. doi: 10.1016/j.ajem.2008.07.032.
8. Kraft, L., Erdenesukh, T., Sauter, M., Tschöpe, C. & Klingel, K. Blocking the IL-1 $\beta$  signalling pathway prevents chronic viral myocarditis and cardiac remodeling. *Basic Res. Cardiol.* 114, 11 (2019).
9. Kuhl, U. et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in heart failure: prevalence and treatment. *Eur. J. Heart Fail.* 17, 9–19 (2015).