

© В.С. Василенко, Ю.Б. Семенова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

**Резюме.** Изучены гормональные и иммунологические нарушения у спортсменов со стрессорной кардиомиопатией в различные периоды тренировочного цикла. Выявлены нарушения нормального соотношения кортизола и тестостерона, которые приводят к нарушению Т- и В-системы иммунитета, с развитием аутоиммунных реакций гуморального и клеточного типа. Эти нарушения чаще выявляются в переходный период тренировочного цикла. Установлено, что аутоиммунные реакции гуморального и клеточного типа у спортсменов являются ранним маркером развития стрессорной кардиомиопатии, эти спортсмены должны быть отнесены в группу риска.

**Ключевые слова:** стрессорная кардиомиопатия; аутоиммунные реакции; иммунитет; спортсмены.

УДК: 613.65+616.12-009

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СТРЕССОРНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ

### ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних 20 лет зарегистрирован резкий рост спортивной кардиальной патологии. В ряде западноевропейских стран показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди спортсменов в 2,5 раза выше по сравнению с лицами, не занимающимися спортом. По данным американского национального регистра, отмечается существенное увеличение в последние годы доли кардиоваскулярных причин, в частности гипертрофии миокарда, в структуре внезапной смерти спортсменов. Одним из наиболее частых заболеваний сердечно-сосудистой системы у высококвалифицированных спортсменов является стрессорная кардиомиопатия (СКМП).

Основной причиной этой неблагополучной ситуации является патологическая трансформация «спортивного сердца», признаки которой, по мнению большинства зарубежных авторов, имеют от 30 до 75% спортсменов. В основе как физиологических, так и патологических изменений «спортивного сердца» находится перестройка его архитектуры (ремоделирование, включающее изменение геометрии миокарда желудочков гипертрофического и дилатационного характера), а также пространственных взаимоотношений кардиомиоцитов, сопровождающееся иммунными и цитобиохимическими сдвигами. Накоплен значительный материал, касающийся непосредственного участия иммунной системы в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Иммунологические нарушения в ряде случаев становятся причиной развития аутоиммунных процессов, также участвующих в патогенезе стрессорной кардиомиопатии. Углубленное иммунологическое исследование спортсменов со стрессорной кардиомиопатией поможет взглянуть на это заболевание с новой точки зрения, а также использовать в случае необходимости иммунокоррекцию и усовершенствованные способы дононзологической диагностики.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования являлось изучение гормональных и иммунологических нарушений у спортсменов высокой квалификации со СКМП и выявление ранних маркеров ее развития.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего обследовано 174 спортсмена, активно тренирующихся и выступающих в соревнованиях. Исследования проводились в подготовительном, соревновательном и переходном периодах тренировочного цикла. В них принимали участие лица мужского и женского пола. Все обследованные спортсмены имели высокую спортивную квалификацию: кандидаты в мастера спорта, мастера спорта и мастера спорта международного класса. В динамике (до и после развития СКМП) обследовалась группа из 25 спортсменов, включающая 14 мужчин и 11 женщин.

У всех спортсменов исследованы: уровень кортизола и тестостерона, факторы неспецифической защиты (фагоцитарный индекс, фагоцитарное число и индекс завершенности фагоцитоза), В-система

иммунитета (количество В-лимфоцитов, иммуноглобулины крови: IgA, IgM, IgG, реакция бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) спонтанная и стимулированная), Т-система иммунитета (содержание основных субпопуляций Т-лимфоцитов и РБТЛ спонтанная, стимулированная и индекс стимуляции — ИС). Для изучения аутоиммунных реакций гуморального и клеточного типа определялись: уровень антигена миокарда (АГ), антител (АТ) к антигену миокарда и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), а также индекс торможения миграции лейкоцитов (ИТМЛ) к антигену миокарда.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение уровня кортизола может быть одной из причин спортивного иммунодефицита. У большинства спортсменов нами установлен повышенный уровень кортизола по сравнению с лицами, не занимающимися спортом. По полученным данным в наибольшей степени высокий уровень кортизола оказывает супрессирующее действие на показатели неспецифической защиты, а поскольку неспецифическая защита является первой линией резистентности к инфекции, можно утверждать, что повышенный уровень кортизола (более 800 нМоль/л) может рассматриваться как фактор риска развития инфекционных процессов у спортсменов.

Нами установлено, что при СКМП у спортсменов мужчин происходит более выраженное повышение уровня кортизола по сравнению со спортсменами без СКМП —  $595 \pm 28,3$  против  $522,9 \pm 19,2$  нМоль/л ( $p < 0,05$ ).

Динамические наблюдения за спортсменами показали, что при развитии СКМП у мужчин наблюдается достоверное снижение уровня тестостерона и индекса анаболизма (соответственно:  $24,2 \pm 1,13$  и  $15,8 \pm 1,42$  нМоль/л при  $p < 0,01$ ;  $5,06 \pm 0,2$  и  $3,0 \pm 0,25\%$  при  $p < 0,01$ ). У женщин определяется увеличение уровня кортизола более чем в 1,5 раза (соответственно:  $605,1 \pm 85,4$  и  $349 \pm 58,9$  нМоль/л при  $p < 0,01$ ), при этом уровень тестостерона существенно не меняется (соответственно:  $1,1 \pm 0,1$  и  $0,9 \pm 0,1$  нМоль/л при  $p > 0,05$ ). За счет выраженного повышения уровня кортизола наблюдается достоверное снижение индекса анаболизма.

Таким образом, в генезе СКМП большую роль играет изменение соотношения кортизола и тестостерона, приводящее к снижению индекса анаболизма за счет повышения кортизола и снижения тестостерона. Полученные нами данные подтверждают мнение других авторов [1, 2, 3] о существенном значении сдвигов в продукции кортизола и тестостерона для развития СКМП у спортсменов.

Проведенные исследования подтвердили, что воздействие на организм хронического стресса, как физического, так и эмоционального генеза может явиться причиной кардиомиопатии у спортсменов, как непосредственно через повышение уровня кортизола, оказывающего влияние на метаболические процессы в кардиомиоцитах, так и опосредованно через влияние кортизола на функционирование иммунной системы, роль которой в патогенезе стрессорной кардиомиопатии отмечается многими исследователями.

Проведенное изучение активности фагоцитоза показало, что она снижена у спортсменов по сравнению с контрольной группой. Это снижение касается преимущественно женщин и в первую очередь женщин со СКМП. Именно у этих женщин определяются самые низкие значения индекса завершенности фагоцитоза. У спортсменов без СКМП фагоцитарная активность зависит от периода тренировочного цикла со снижением в соревновательный с последующим восстановлением в переходный период. У спортсменов со СКМП такой зависимости не определяется.

Сведения о количественном составе и функциональной активности В-лимфоцитов у спортсменов противоречивы, а при СКМП практически отсутствуют. Проведенное нами исследование В-системы иммунитета показало, что у спортсменов независимо от наличия или отсутствия СКМП как у мужчин, так и у женщин выявляется гиперфункция В-системы иммунитета, о чем свидетельствует увеличение количества В-лимфоцитов и повышении их функциональной активности.

Получены различия по функциональной активности В-лимфоцитов в тесте РБТЛ (спонтанной и стимулированной) в различные периоды тренировочного цикла между группами спортсменов со СКМП и без СКМП. Оказалось, что в соревновательный период в обеих группах происходит снижение функциональной активности В-лимфоцитов с последующим восстановлением в переходный период в группе спортсменов без СКМП. В группе спортсменов со СКМП в переходный период функциональная активность В-лимфоцитов еще более снижается. Так, РБТЛ стимулированная в группе спортсменов без СКМП в переходный период составила  $20611 \pm 1628$  имп/мин, в то время как у спортсменов со СКМП она оказалась равной  $15699 \pm 2916$  имп/мин, т. е. вдвое ниже ( $p < 0,05$ ).

Продукция иммуноглобулинов является важной функцией В-лимфоцитов. По данным некоторых исследователей, уровень иммуноглобулинов у спортсменов не зависит от интенсивности тренировочных нагрузок [6, 7] и не коррелируют с содержанием в крови В-лимфоцитов [4].

По нашим данным, при СКМП отмечается снижение уровня IgA в сыворотке крови у мужчин, а у женщин при СКМП изменений по сравнению с группой спортсменов без СКМП не получено.

Изучение клеточного звена иммунитета показало, что у спортсменов обеих групп происходит снижение количества Т-лимфоцитов (СД3) на фоне повышения СД16 и СД95. Снижение уровня Т-лимфоцитов, как у мужчин, так и у женщин идет параллельно со снижением цитотоксических лимфоцитов (CD8).

Повышение уровня натуральных киллеров (CD16) указывает на активацию работы иммунной системы у спортсменов и является компенсаторной реакцией на снижение фагоцитарной активности нейтрофилов.

Значительное увеличение числа индукторов апоптоза (CD95), обеспечивающих запограммированную гибель клетки по завершении иммунного ответа, в группе спортсменов имеет значение для своевременного удаления уже отработавших и потенциально опасных клеток с нарушенной структурой и функцией и способствует поддержанию гомеостаза в активно работающем организме.

Обращает на себя внимание, что снижение количества Т-лимфоцитов у спортсменов независимо от наличия или отсутствия СКМП сопровождается компенсаторным повышением их функциональной активности, что обеспечивает постоянство иммунного гомеостаза у спортсменов. При этом у спортсменов со СКМП происходит статистически достоверное снижение ИС (индекса стимуляции)  $24,8 \pm 1,4$  против  $33,5 \pm 2,9$  ( $p < 0,01$ ).

В соответствии с литературными данными (Landmann, et al., 1984; Edwards et al., 1984), под влиянием психоэмоциональных и физических нагрузок уровень цитотоксических лимфоцитов повышается в большей степени, чем хелперов. Однако в наших исследованиях у спортсменов наравне со снижением относительного числа Т-лимфоцитов (CD3) установлено снижение их субпопуляций — хелперов (CD4) и цитотоксических лимфоцитов (CD8).

В группе женщин со СКМП происходит существенное снижение общего числа Т-лимфоцитов, сопровождающееся увеличением до 73 % доли лиц с низким уровнем Т-лимфоцитов хелперов. Это ведет к снижению иммунорегуляторного индекса, что свидетельствует о нарушении регуляции иммунных процессов в организме и является одним из диагностических признаков спортивного иммунодефицита [5]. В группе мужчин со СКМП, напротив, отмечается снижение цитотоксических лимфоцитов (CD8), но существенных изменений иммунорегуляторного индекса не отмечается.

В доступной литературе данных о влиянии различных по интенсивности нагрузок на иммунограмму спортсменов (мужчин и женщин) со СКМП в зависимости от периода тренировочного цикла нами не найдено.

В результате проведенных исследований установлено, что в группе мужчин со СКМП на подготовительном этапе происходит повышение уровня Т-лимфоцитов, а снижение иммунорегуляторного индекса при СКМП, как и у спортсменов без СКМП отмечается на соревновательном и переходном этапах тренировочного цикла. У женщин при СКМП уже на подготовительном этапе отмечаются признаки иммунодефицита — снижение уровня лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса на фоне высокого уровня В-лимфоцитов. На последующих этапах иммунорегуляторный индекс остается на низком уровне, незначительно повышаясь в переходный период.

Нами выявлены различия по функциональной активности Т-лимфоцитов в различные периоды тренировочного цикла в группах спортсменов со СКМП и без СКМП. В соревновательный период тренировочного цикла функциональная активность Т-лимфоцитов, как спонтанная, так и стимулированная снижается в обеих группах. Однако в группе спортсменов без СКМП в переходный период происходит восстановление функциональной активности Т-лимфоцитов, в то время как в группе спортсменов со СКМП наступает еще более выраженное снижение этого показателя.

В последнее время все большее внимание уделяется изучению аутоиммунных процессов у спортсменов. При нормальном функционировании организма происходит постоянный распад тканей и выход в кровь тканевых антигенов. Интенсификация обменных процессов при физических нагрузках усиливает этот процесс.

Нами было проведено изучение аутоиммунных реакций гуморального и клеточного типа у спортсменов без СКМП и со СКМП и в группе лиц, не занимающихся спортом.

Исследования антигена миокарда показали, что в группе спортсменов как со СКМП, так и при ее отсутствии имеет место повреждение миокарда, о чем свидетельствует увеличение антигена миокарда в системе циркуляции с развитием аутоиммунных реакций гуморального типа. Так, в группах спортсменов со СКМП и без СКМП антиген миокарда составил  $1,12 \pm 0,3$  и  $1,05 \pm 0,1$  ступеней при полном его отсутствии в контрольной группе.

В результате проведенных исследований выявлены различия в развитии аутоиммунных реакций гуморального типа в зависимости от формы СКМП.

Оказалось, что при СКМП, протекающей с нарушением процесса реполяризации, выявляются более высокие значения ЦИК как у юношей, так и у девушек по сравнению с аритмической формой. При этом у девушек повреждение миокарда наиболее выражено, так как у них определяется самый высокий уровень антитела миокарда.

В обеих группах спортсменов выявлена четкая зависимость титра антител к антигену миокарда от наличия или отсутствия антигена. Так, титр антител оказался выше при отсутствии антигена миокарда по сравнению с их титром при его наличии. Эти данные свидетельствуют о том, что антитела активно связывают антиген миокарда, поэтому он исчезает из системы циркуляции, что отражает высокую активность иммунного ответа.

Проведенные исследования показали, что в группе спортсменов со СКМП имеют место особенности иммунного ответа в различные периоды тренировочного цикла по сравнению с группой спортсменов без СКМП. Так, в соревновательный период повышается уровень антигена миокарда, при этом титр антител снижается, в переходный период, наоборот, уровень антигена снижается, но растет титр антител. Что же касается ЦИК, то их уровень повышается как в соревновательный, так и в переходный период.

Эти данные свидетельствуют о том, что у спортсменов со СКМП имеет место более выраженная активность иммунного ответа при интенсивных физических нагрузках по сравнению со спортсменами без СКМП, у которых такая закономерность не получена.

Исследование клеточных аутоиммунных реакций по ИТМЛ показало, что он повышен в обеих группах спортсменов и не отличается у мужчин и женщин.

Изучение частоты повышения ИТМЛ у спортсменов с различными формами СКМП показало, что при форме, протекающей с нарушением процесса реполяризации, в 5 раз чаще имеет место повышение ИТМЛ по сравнению с аритмической формой. Эта разница наиболее выражена у женщин.

Выявлена зависимость клеточных аутоиммунных реакций от периода тренировочного цикла в группе спортсменов со СКМП. В соревновательный период повышается ИТМЛ, в переходный период этот показатель нормализуется. Эти данные свидетельствуют об усилении аутоиммунных реакций клеточного типа в соревновательный период. В группе спортсменов без СКМП такой зависимости выявлено не было.

Таким образом, как у спортсменов со СКМП, так и при ее отсутствии имеют место аутоиммунные реакции гуморального и клеточного типа к антигену

миокарда. Однако эти реакции наиболее выражены у спортсменов со СКМП, особенно протекающей с нарушением процесса реполяризации. Выраженность этих реакций зависит от периода тренировочного цикла.

Следует считать, что у спортсменов, у которых отсутствует клинически определяемая СКМП, выявленные аутоиммунные реакции гуморального и клеточного типа к антигену миокарда являются ранними маркерами развития СКМП. Эти спортсмены могут быть отнесены в группу риска.

## ВЫВОДЫ

1. При СКМП определяется нарушение нормального соотношения гормонов (кортизола и тестостерона), что приводит к нарушению регуляции Т и В-системы иммунитета с развитием аутоиммунных реакций гуморального и клеточного типа. Этому способствует повышение уровня сердечно-го антигена, вследствие цитолиза кардиомиоцитов, что вызывает повреждение миокарда.
2. У спортсменов со СКМП выявляются снижение фагоцитоза, гиперфункция В-системы иммунитета с нарушением функциональной активности В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов, наиболее выраженной в переходный период тренировочного цикла.
3. Аутоиммунные реакции гуморального и клеточного типа к антигену миокарда наиболее выражены у спортсменов со СКМП, выявление этих реакций у спортсменов без СКМП является ранним маркером развития СКМП, и эти спортсмены должны быть отнесены в группу риска.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова Е.А. Спортивное сердце: стрессорная кардиопатия. – М.: Советский спорт, 2007. – 200 с.
2. Гаврилова Е.А. Стressорный иммунодефицит у спортсменов. – М.: Советский спорт, 2009. – 192 с.
3. Земцовский Э.В., Гаврилова Е.А., Бондарев С.А. Аритмический вариант клинического течения стрессорной кардиомиопатии // Вестник аритмологии. – 2002. – С. 19–27.
4. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность. – М.: Медицинская книга; Н. Новгород: НГМА, 2003. – 443 с.
5. Шубик В.М., Левин М.Я. Иммунитет и здоровье спортсменов. – М.: ФиС, 1985. – 175 с.
6. Filaire E., Lac G., Pequignot J.M. Biological, hormonal, and psychological parameters in professional soccer players throughout a competitive season // Percept. Mot. Skills. – 2003. – Vol. 97, № 3. – P. 1061–1072.
7. Pyne D.B., McDonald W.A., Gleeson M. et al. Mucosal immunity, respiratory illness, and competitive perfor-

mance in elite swimmers // Med. Sci. Sports Exerc. – 2001. – Vol. 33, N 3. – P. 348–353.

## **PATHOGENETIC MECHANISMS OF STRESS CARDIOMYOPATHY IN HIGH-QUALIFIED SPORTSMEN**

*Vasilenko V.S., Semenova Yu.B.*

◆ **Resume.** Hormonal and immune disturbances were investigated in high-qualified sportsmen during different periods of training cycle. Changed correlation of cortisol and testosterone levels was revealed. This fact is directly associated with significant immune dysfunction of T- and B-systems which leads to progression of cellular and humoral autoimmune reactions. These changes occur in the transitional period of the training cycle. It was confirmed that autoimmune reactions may be considered as the earliest markers of stress cardiomyopathy. Those sportsmen who develop these reactions must be classified as a risk-group.

◆ **Key words:** stress cardiomyopathy; autoimmune reactions; immunity; sportsmen.

### ◆ Информация об авторах

*Василенко Владимир Станиславович – д.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vasilenkovladi@yandex.ru.*

*Семенова Юлия Борисовна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ulasema@rambler.ru.*

*Vasilenko Vladimir Stanislavovich – Dr Med Sci., Assistant Professor of Department of Hospital Therapy. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.  
E-mail: vasilenkovladi@yandex.ru.*

*Semenova Yuliya Borisovna – MD, PhD, Associate Professor of Department of Hospital Therapy. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.  
E-mail: ulasema@rambler.ru.*