

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НА ИММУННЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Л.В. Журавлёва, О.Н. Ковалёва

Харьковский государственный медицинский университет

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хронические гепатиты, циррозы печени, иммунные нарушения, комбинированная терапия

Одной из проблем современной терапии является адекватное лечение гипертонической болезни (ГБ), клинически протекающей как самостоятельно, так и на фоне поливалентной сопутствующей патологии. Важную роль при определении особенностей течения и прогнозирования заболеваний играет оценка состояния иммунной системы. Следует учитывать, что иммунная система представляет собой сеть синхронно работающих клеток, где изменение одного показателя вызывает компенсаторные реакции целого ряда других показателей и обеспечивает полноценное функционирование системы. Длительное повышение артериального давления (АД) приводит к активации клеточного и гуморального иммунитета [5, 20, 21]. Иммунная гиперреактивность к неустановленной природы антигенам артериальной стенки может иметь отношение к патогенезу ГБ. У больных с тяжелой артериальной гипертензией [11] выявлено снижение уровней Т-лимфоцитов и иммуноглобулинов (Ig) М, повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов и аутоантител, реже — IgG. Синусоидальные клетки печени (клетки Купфера, звездчатые клетки Ито, ямочные клетки) играют существенную роль в функционировании иммунной системы организма как в норме, так и при патологии [14]. На современном этапе наряду с оценкой показателей состояния клеточного и гуморального иммунитета исследуют активность медиаторов межклеточного взаимодействия — цитокинов и факторов роста пептидной природы.

Цитокинами называют большую группу веществ различной природы (белки, гликопротеины), главной функцией которых является передача сигнала между клетками в процессе иммунного ответа. Цитокины включаются в каждое звено иммунитета и воспаления: в презентацию антигена, рекрутирование и активацию лейкоцитов, экспрессию молекул адгезии, а также обуславливают системные эффекты, действуя через специфические рецепторы, расположенные на поверхностной мембране клетки-мишени [8, 12]. В зависимости от роли в воспалительных реакциях цитокины делятся на провоспалительные — интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли (ФНО) α и противовоспалительные — ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-5. Реализация направлений (типов) иммунного ответа определяется субпопуляцией Т-лимфоцитов-хелперов CD4+, а именно различным

профилем синтезируемых ими цитокинов с последующей активацией Т-киллерных клеток. Способность оказывать паракринное действие обладают и гормон инсулин, а также инсулиноподобные факторы роста [7, 22]. Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) причисляют к факторам роста пептидной природы — веществам с низкой молекулярной массой, которые оказывают эффекты путем связывания со специфическими, обладающими к ним сродством, поверхностными рецепторами на органах-мишенях. ИФР-1 под влиянием гормона роста продуцируется в печени, играет важную роль во многих патологических процессах [16]. Иммуновоспалительные нарушения лежат в основе патогенетических механизмов как сердечно-сосудистых заболеваний [9, 13], в частности ГБ [6, 18], так и хронических заболеваний печени (ХЗП) — хронических гепатитов (ХГ) и циррозов печени (ЦП) [17].

Цель работы: оценить влияние комбинированной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и гепатопротекторами на показатели иммунного статуса больных ГБ II стадии в сочетании с ХЗП.

Материалы и методы исследования

Лечебные мероприятия у больных ГБ II стадии в сочетании с ХГ и субкомпенсированным ЦП заключались в назначении лекарственных препаратов, способствующих нормализации АД, восстановлению внутрисердечной гемодинамики, функционального состояния миокарда и печени, повышению защитных свойств и реактивности организма. Лечебные мероприятия проводили в 3 группах больных: 1-й (27 человек) — ГБ II стадии в сочетании с ХГМА; 2-й (22 человека) — ГБ II стадии в сочетании с ХГУА; 3-й (38 человек) — ГБ II стадии в сочетании с субкомпенсированным ЦП. Медикаментозная терапия у больных всех групп включала применение «Диротона» по 5—20 мг 1—2 раза в 1 сут, тиотриазолина по 0,1 г 2 раза в 1 сут, «Берлитиона» по 300 мг — 1—2 раза в 1 сут, лецитина по 1 чайной — 3 столовые ложки в 1 сут. Кроме того, больным 3-й группы дополнительно назначали мочегонные средства и дезинтоксикационную терапию по показаниям. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и длительности заболевания ГБ. Диагноз ГБ устанавливали в соответствии с классификацией ВОЗ (1993), утвержденной Украин-

ской ассоциацией кардиологов (2004). Диагноз ХГ и ЦП устанавливали на основании рекомендаций МКБ-Х (1998) и Унифицированной классификации болезней органов пищеварения НИИ гастроэнтерологии (Днепропетровск, 1998). Относительное содержание Т-, В-, О-лимфоцитов и субпопуляций Т-лимфоцитов определяли в реакции непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител. О состоянии гуморального иммунитета судили по результатам определения содержания иммуноглобулинов (Ig) в сыворотке крови по методу Манчини. Для исследования цитокинов применялся иммуноферментный метод. Содержание ФНО- α и ИЛ-1 β в сыворотке крови определяли с помощью набора реактивов ТОВ «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург) и иммуноферментного анализатора открытого типа АИФ-Ц-ОИС. Содержание ИФР-1 в сыворотке крови изучали с помощью набора Active IGF-1 Elisa kit (США). Курс лечения длился 20–21 сут. Основанием для применения указанных препаратов являлись их фармакологические свойства с многофакторным механизмом действия. Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Применяемая терапия способствовала восстановлению показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных. У больных 1-й и 2-й групп (табл. 1) это проявлялось достоверным повышением содержания Т-, В-лимфоцитов, Т-супрессоров и снижением уровней О-лимфоцитов, Т-хелперов, индекса соотношения хелперы/супрессоры, а также иммуноглобулинов класса А, G и M в сыворотке крови.

При этом у больных 3-й группы (табл. 2) улучшение показателей гуморального и клеточного иммунитета проявлялось достоверным восстановлением уровней Т-, В-лимфоцитов и их субпопуляций, а также иммуноглобулинов всех классов, что способствовало повышению защитно-приспособительных механизмов и благоприятному течению заболевания.

Итак, применение тиотриазолина в комбинации с «Берлитионом», лецитином и «Диротоном» у больных ГБ II стадии в сочетании с ХЗП вызывало иммунокорригирующий эффект, способствовало повышению дифференциации клеточных структур иммунитета, снижению хелперной и повышению супрессорной активности, снижению аутоиммунных и повышению защитных механизмов. Наряду с этим под влиянием терапии отмечалось восстановление активности цитокинов. Это проявлялось достоверным снижением содержания ИЛ1- β (рис. 1), ФНО- α (рис. 2) и повышением уровня ИФР-1 (рис. 3) в сыворотке крови.

Индуктором воспалительных изменений в организме, независимо от причины возникновения воспалительной реакции, являются ФНО- α и другие провоспалительные цитокины. При ХГ печень превращается из органа, который должен удалять их из циркуляции, в орган, повышающий их содержание [10]. Избыточная секреция ФНО- α приводит к увеличению объема гепатоцитов, формированию гепатомегалии, активируются процессы перекисного окисления липидов, индуцируется гепатоцеллюлярный апоптоз [4]. Цитокины, в том числе ФНО- α и ИЛ-1 β , образуются в клетках Купфера, участвуют в процессе фиброгенеза в печени, подавляют регенерацию гепатоцитов, усиливают синтез жирных кислот и белков острой фазы [3, 15]. Возможно, нарушение инактивации цитоки-

Таблица 1. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных ГБ II стадии в сочетании с хроническими гепатитами в динамике лечения (M \pm m)

Показатель	ГБ II стадии + ХГМА		ГБ II стадии + ХГУА	
	До лечения (n = 27)	После лечения (n = 27)	До лечения (n = 22)	После лечения (n = 22)
Т-лимфоциты (CD ₃), %	51,2 \pm 0,92	63,8 \pm 1,13*	44,5 \pm 0,86	61,6 \pm 0,94*
В-лимфоциты (CD ₂₂), %	5,82 \pm 0,23	6,95 \pm 0,30*	4,88 \pm 0,20	6,74 \pm 0,28*
О-лимфоциты (CD ₁₆), %	42,9 \pm 0,51	29,3 \pm 0,58*	50,6 \pm 0,68	31,7 \pm 0,61*
Т-хелперы (CD ₄), %	50,9 \pm 1,15	40,8 \pm 0,67*	52,2 \pm 1,21	41,8 \pm 0,74*
Т-супрессоры (CD ₈), %	17,3 \pm 0,36	21,3 \pm 0,71*	15,4 \pm 0,32	20,2 \pm 0,63*
Т-хелперы/Т-супрессоры	2,94 \pm 0,12	1,91 \pm 0,15*	3,39 \pm 0,18	2,07 \pm 2,16*
IgA, мг/мл	3,81 \pm 0,23	2,38 \pm 0,19*	5,05 \pm 0,41	2,92 \pm 0,23*
IgG, мг/мл	18,4 \pm 0,43	12,6 \pm 0,22*	19,9 \pm 0,48	13,0 \pm 0,25*
IgM, мг/мл	2,27 \pm 0,16	1,43 \pm 0,12*	2,99 \pm 0,19	1,65 \pm 0,17*

Примечание. * Достоверно при сравнении идентичных показателей в каждой группе (P < 0,05).

Таблиця 2. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных ГБ II стадии в сочетании с циррозом печени в динамике лечения (M ± m)

Показатель	До лечения (n = 38)	После лечения (n = 38)
Т-лимфоциты (CD ₃), %	42,2 ± 0,74	60,7 ± 0,88*
В-лимфоциты (CD ₂₂), %	4,73 ± 0,21	6,65 ± 0,25*
О-лимфоциты (CD ₁₆), %	53,0 ± 0,42	32,7 ± 0,63*
Т-хелперы (CD ₄), %	53,4 ± 1,27	42,7 ± 0,75*
Т-супрессоры (CD ₈), %	8,6 ± 0,28	19,4 ± 0,56*
Т-хелперы/Т-супрессоры	6,2 ± 0,32	2,17 ± 0,18*
IgA, мг/мл	6,58 ± 0,43	3,04 ± 0,26*
IgG, мг/мл	21,2 ± 0,68	13,5 ± 0,32*
IgM, мг/мл	2,65 ± 0,21	1,72 ± 0,18*

Примечание. * Достоверно при сравнении идентичных показателей (P < 0,05).

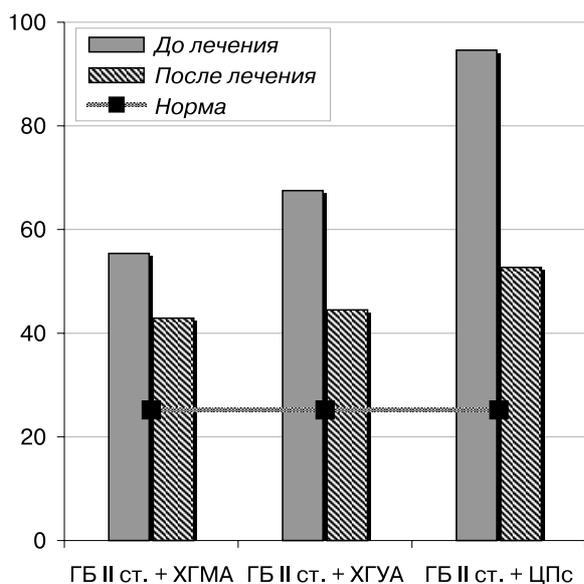


Рис. 1. Изменение содержания интерлейкина 1β в сыворотке крови больных ГБ II стадии в сочетании с ХЗП в динамике лечения. Разница значений показателя до и после лечения достоверна в каждой группе (P < 0,05)

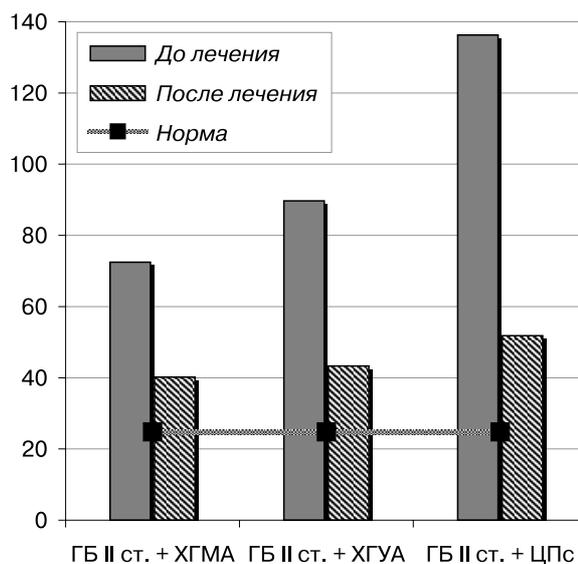


Рис. 2. Изменение содержания фактора некроза опухолей α в сыворотке крови больных ГБ II стадии в сочетании с ХЗП в динамике лечения. Разница значений показателя до и после лечения достоверна в каждой группе (P < 0,05)

нов при ЦП служит причиной наблюдаемых при этом иммунных нарушений. Продукция ИФР-1 в печени стимулируется гормоном роста, который разрушается в печени. Базальная и стимулированная концентрации гормона роста у больных ЦП повышены и коррелируют со степенью нарушения функции печени [19]. Однако при ЦП снижено содержание ИФР-1, который опосредует эффекты гормона роста [1]. Это может быть объяснено снижением синтетической

функции печени и нарушением метаболизма гормонов и других биологически активных веществ в ней.

Нарушение функции печени у больных ГБ является прогностически неблагоприятным фактором, влияющим на развитие дисфункции клеточного и гуморального иммунитета, снижение реактивности организма, способствует развитию патогенетических механизмов заболевания, связанных с иммунными процессами [2].

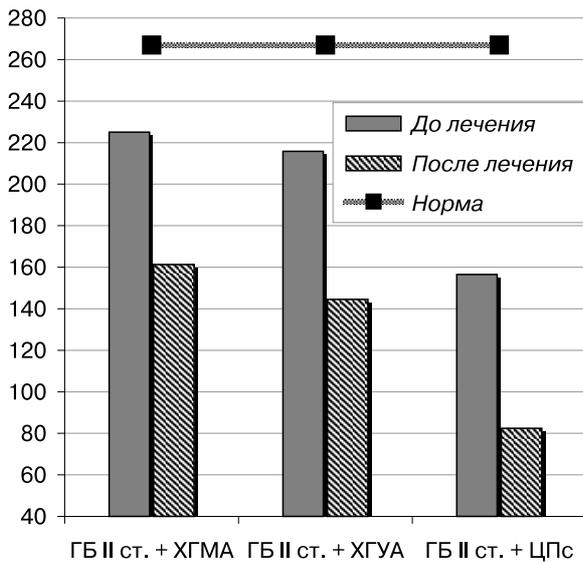


Рис. 3. Изменение содержания инсулиноподобного фактора в сыворотке крови больных ГБ II стадии в сочетании с ХЗП в динамике лечения
Разница значений показателя до и после лечения достоверна в каждой группе ($P < 0,05$)

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Журавлёва Л.В. Иммунные нарушения у больных гипертонической болезнью и сопутствующими хроническими заболеваниями печени // Медицина сегодня и завтра.— 2005.— № 4.— С. 40—44.
2. Журавлёва Л.В. Рівень інсуліноподібного фактора росту-1 та ремоделювання міокарда у хворих з хронічними захворюваннями печінки // Эксп. и клин. мед.— 2006.— № 1.— С. 81—85.
3. Зубова С.Г., Окулов В.Б. Молекулярные механизмы действия фактора некроза опухолей-альфа и трансформирующего фактора роста-бета в процессе ответа макрофага на активацию // Иммунология.— 2001.— № 5.— С. 18—22.
4. Игнатов В.А. Провоспалительные цитокины и их связь с клиническими проявлениями и биохимическими маркерами воспаления у больных хроническими гепатитами // Укр. терапев. журн.— 2001.— Т. 3, № 3.— С. 51—55.
5. Кияк Ю.Г. Ремоделирование микроциркуляторного русла та імунні зміни в міокарді при гіпертонічній хворобі: клініко-ультраструктурні дослідження/ Матер. XIV з'їзду терапевтів України.— К., 1998.— С. 157—158.
6. Ковалёва О.Н., Ащеулова Т.В. Фактор некроза опухолей-альфа. Клиническое исследование активности при артериальной гипертензии // Иммунол. та алергол.— 2002.— № 4.— С. 64—66.
7. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Иммуноцитокينات и локальная иммунорекция // Иммунология.— 1995.— № 2.— С. 4—7.
8. Лукина Е.А. Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1998.— № 5.— С. 7—12.
9. Малая Л.Т., Серик С.А. Факторы гуморального иммунитета, медиаторы клеточных реакций и эндотелиальная дисфункция при ишемической болезни сердца // Журн. АМН України.— 1998.— Т. 4, № 1.— С. 64—77.

Как установлено, снижение провоспалительной активности цитокинов у больных в процессе лечения, вероятно, связано с противовоспалительным, а также иммуномодулирующим действием тиотриазолина, которое потенцировалось «Берлитионом». Выявлено, что тиотриазолин в комбинации с «Диротонном», «Берлитионом» и лецитином оказывали также иммуномодулирующее действие, проявляющееся восстановлением показателей клеточного и гуморального иммунитета и снижением активности цитокинов, что способствовало снижению активности воспалительных процессов в печени и повышению защитно-адаптационных механизмов.

Выводы

1. Применение «Диротона», тиотриазолина, «Берлитиона» и лецитина для лечения больных ГБ II стадии в сочетании с ХГ минимальной и умеренной активности, а также с субкомпенсированными ЦП приводило к достоверному повышению содержания Т-, В-лимфоцитов, Т-супрессоров и снижению уровня О-лимфоцитов, Т-хелперов, нормализации индекса соотношения хелперы/супрессоры, а также иммуноглобулинов класса А, G и M в сыворотке крови.
2. После курса лечения у больных всех групп наблюдалось достоверное снижение содержания ИЛ-1 β , ФНО- α и повышение уровня ИФР-1 в сыворотке крови.

10. Мамаев С.Н., Шульпекова Ю.О., Левина А.А. и др. Содержание провоспалительных цитокинов и факторов роста в сыворотке крови у больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2000.— № 5.— С. 30—35.
11. Муталова Е., Камилов Ф., Фацлиева Р. Anti-cardiolipin antibodies in arterial hypertension // Eur. Heart J.— 1994.— 15 (Abstr. suppl.).— P. 622.
12. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология.— 1997.— № 5.— С. 7—14.
13. Blum A., Miller H. Role cytokines in heart failure // Am. Heart J.— 1998.— Vol. 135.— P. 181—186.
14. Deaciuc I.V., Bagby C.J., Neisman M.R. et al. Modulation of hepatic sinusoidal endothelial cell function by Kupffer cells: an example of intracellular communication in the liver // J. Hepatology.— 1994.— Vol. 19.— P. 464.
15. Dignass A.U., Podolsky D.K. Peptide growth factors in inflammatory bowel disease / Cytokines in inflammatory bowel disease, ed. by Focchi C., R.G. Landers Company.— 1996.— P. 137—148.
16. Eddy A. Growth factors in interstitial diseases // Ped. Nephrol.— 1998.— Vol. 12.— P. 7—41.
17. Kenneth J.S., Nicholas W.L., Lisa C. et al. Cytokines and the liver // J. Hepatology.— 1997.— Vol. 27.— P. 1120—1132.
18. Lefkos N., Boura P., Boudonas G. et al. Immunopathogenetic mechanisms in hypertension // Eur. Heart J.— 1994.— 15 (Abstr. suppl.).— P. 468.
19. Moller S., Becker U. Insulin-like growth factor-1 and growth hormone in chronic liver disease // Dig. Dis.— 1992.— Vol. 10.— P. 239.
20. Nicoletti A., Michel J.B. Cardiac fibrosis and inflammation: interaction with hemodynamic and hormonal factors // Cardiovasc. Res.— 1999.— Vol. 41.— P. 532—543.
21. Rader D.G. Inflammatory markers of coronary risk // N. Engl. J. Med.— 2000.— Vol. 343.— P. 1179—1182.
22. Schmid C. Insulin-like growth factors // Cell Biol. Int.— 1995.— Vol. 19.— P. 445—457.

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ НА ІМУННИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ПОРУШЕННЯМ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ

Л.В. Журавльова, О.М. Ковальова

Мета — оцінити вплив комбінованої терапії на показники імунного статусу у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії в поєднанні з хронічними хворобами печінки на показники імунного статусу. Лікувальні заходи проводили в 3 групах хворих: в 1-й (27 хворих) — ГХ II стадії в поєднанні з хронічним гепатитом (ХГ) мінімальної активності; в 2-й (22 хворих) — ГХ II стадії в поєднанні з ХГ помірної активності; в 3-й (38 хворих) — ГХ II стадії в поєднанні з субкомпенсованим цирозом печінки. Медикаментозна терапія у хворих усіх груп передбачала призначення «Диротону», тіотриазоліну, «Берлітіону», лецитину. Така терапія сприяла достовірному відновленню рівнів Т-, В-лімфоцитів та їхніх субпопуляцій, імуноглобулінів усіх класів, а також достовірному зниженню вмісту інтерлейкіну-1 β , фактора некрозу пухлин α і підвищенню концентрації інсуліноподібного фактора росту-1 у сироватці крові.

THE INFLUENCE OF COMBINATION THERAPY ON IMMUNE STATUS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH DISTURBANCES OF LIVER FUNCTIONAL STATE

L.V. Zhuravlyova, O.N. Kovalyova

The aim of this work was to evaluate the influence of combination therapy of angiotensin-converting-enzyme inhibitor and hepatoprotectors on the signs of immune status in patients with hypertension II stage associated with chronic liver diseases. Three groups of patients were treated: Group 1 (27 patients) — hypertension II stage associated with chronic hepatitis of minimal activity; Group 2 (22 patients) — hypertension II stage associated with chronic hepatitis of moderate activity; Group 3 (38 patients) — hypertension II stage associated with subcompensated liver cirrhosis. All three groups were treated with Diron, Tiotriazolin, Berlithion and Lecithin. The administration of this therapy has led to significant restoration of T-, B-lymphocytes and their subpopulations, immunoglobulins of all types and also to significant decrease of content of interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α and increase of insulin-like growth factor-1 in blood serum.