

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).

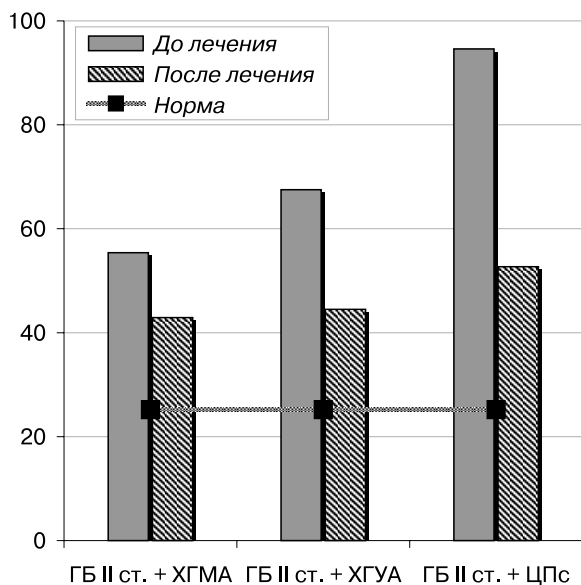


Рис. 1. Изменение содержания интерлейкина 1β в сыворотке крови больных ГБ II стадии в сочетании с ХЗП в динамике лечения. Разница значений показателя до и после лечения достоверна в каждой группе (P < 0,05)

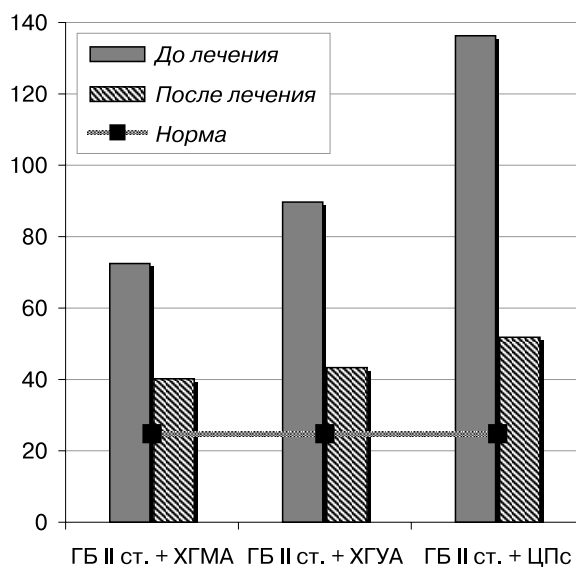


Рис. 2. Изменение содержания фактора некроза опухолей α в сыворотке крови больных ГБ II стадии в сочетании с ХЗП в динамике лечения. Разница значений показателя до и после лечения достоверна в каждой группе (P < 0,05)

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].

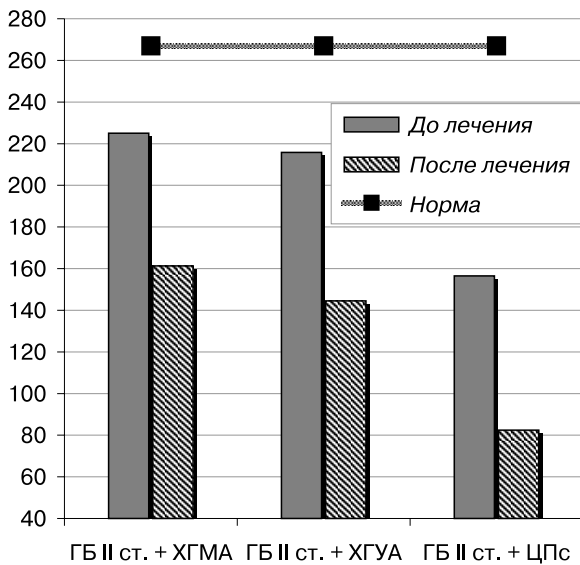


Рис. 3. Изменение содержания инсулиноподобного фактора в сыворотке крови больных ГБ II стадии в сочетании с ХЗП в динамике лечения
Разница значений показателя до и после лечения достоверна в каждой группе ($P < 0,05$)

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 иммунорекоррекция // 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.