

and decompensation. The scope of traditional intensive endotoxemia therapy effectiveness and indications to the start of low flood prolonged vein and venous hemodiafiltration are marked. High effectiveness of complex, phasic therapy of endotoxemia at patients with acute pancreatitis with using the method of vein and venous hemodiafiltration (decrease of endotoxemia at 87% of patients), safety of this method (absence of negative influence upon central hemodynamics indices, absence of "toxin surge" effect, significant negative influence of protein and globular blood content) are marked.

Key words: endotoxemia, pancreatitis.

УДК 616.12-008.331.1

ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

К.А. ПЕХОВА, В.П. МИХИН, Е.В. ГАВРИЛЮК, А.И. КОНОПЛЯ*

Установлены изменения содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, компонентов системы комплемента и продуктов перекисного окисления липидов у пациентов с гипертонической болезнью I, II, III степенями. Определены взаимосвязи изменений иммунных и метаболических показателей у пациентов с гипертонической болезнью различной степени тяжести. Выявлены показатели для оценки тяжести состояния у пациентов с гипертонической болезнью.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, цитокиновый статус, система комплемента, тяжесть состояния.

Проблема лечения и профилактики осложненной артериальной гипертонии является на сегодняшний день одной из ведущих в современной медицине в связи с ранней инвалидизацией, повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смертности. Важная роль в развитии сосудистых осложнений принадлежит дисфункции эндотелия. При артериальной гипертонии было доказано наличие эндотелиальной дисфункции для системы периферической, коронарной микро- и макроциркуляции. Развивающаяся эндотелиальная дисфункция в условиях гипертонической болезни обусловлена в первую очередь активацией свободнорадикальных процессов, приводящих к уменьшению синтеза эндогенного NO, являющегося самым мощным эндогенным вазодилатором [1,4,9].

При гипертонической болезни возникает «окислительный стресс», сопровождающийся дисфункцией сосудистого эндотелия, расстройствами микроциркуляции, адренергическими и вегетативными нарушениями, которые приводят, наряду с активацией нейрогуморальной системы, к дисбалансу цитокинового статуса, развитию иммунного воспаления, нарушению фибринолиза, что усугубляет степень сердечной недостаточности. Итогом этих процессов является патологическое ремоделирование левого желудочка с дальнейшим прогрессированием его систоло-диастолической дисфункции [1,9]. При этом особая роль отводится активизации провоспалительных цитокинов, подавляющих продукцию оксида азота.

Отсутствие очевидных воспалительных процессов при артериальной гипертонии делает проблему иммунологических нарушений во многом спорной. Однако, было показано увеличение концентрации IgG, IgA при гипертонической болезни, особенно с кризовым течением. Увеличение концентрации IgG ассоциируется с развитием сердечно-сосудистых осложнений. Повышению концентрации IgA у больных гипертонической болезнью придают существенное значение в образовании иммунных комплексов, имеющих особый тропизм к сосудистой стенке. В изучении вопроса о значении иммунологических нарушений при артериальной гипертонии показано увеличение уровня аутоантител к антигенам из ткани аорты и сердца. Выявленные повышения титров аутоантител к интима сосудов, а также нарастание иммуноглобулинов при кризах указывает на развитие ремоделирования сосудов при артериальной гипертонии. В полной мере вопрос состояния иммунной системы при эссенциальной артериальной гипертонии остается практически не изученным [4,9].

Цель исследования – установление изменений показателей иммунометаболического статуса у больных гипертонической болезнью (ГБ) различной степени тяжести.

Материалы и методы исследования. В работе представлены данные обследования и лечения на базе ОБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Курска

68 пациентов с верифицированным, согласно рекомендациям ВОЗ/МОГ (1999), диагнозом гипертоническая болезнь I, II, III стадии, основанном на данных комплекса клинико-инструментальных методов обследования. Ведущим критерием включения в исследование больных ГБ было наличие у них стойкой ночной гипертензии и «non-dipper» типа суточной кривой по результатам двойного суточного мониторирования артериального давления для исключения влияния случайных факторов на профиль артериального давления. Все больные находились на безнитратной диете.

Группу контроля составили 21 здоровый донор (11 женщин и 10 мужчин), средний возраст которых составил 37,1±2,2 лет. Критерии включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте 30-60 лет; артериальная гипертония I, II или III стадии с анамнезом заболевания 5 лет и более.

Таблица 1

Цитокины и компоненты системы комплемента у пациентов с гипертонической болезнью (M±m)

Показатели	Единицы измерения	Здоровые	Степень гипертонической болезни		
			1	2	3
ФНОα	пг/мл	3,27±0,2	5,41±0,12 ¹	5,62±0,37 ¹	10,14±0,23 ^{1,2,3}
ИЛ-1α	пг/мл	4,71±0,34	8,18±0,25 ¹	9,46±0,2 ^{1,2}	14,26±0,42 ^{1,2,3}
ИЛ-6	пг/мл	5,81±0,08	7,33±0,14 ¹	8,02±0,69 ¹	13,77±0,21 ^{1,2,3}
ИЛ-8	пг/мл	4,71±0,34	8,18±0,25 ¹	8,54±0,23 ¹	11,62±0,34 ^{1,2,3}
ИЛ-10	пг/мл	0,86±0,15	2,67±0,33 ¹	10,1±0,567 ^{1,2}	15,02±0,38 ^{1,2,3}
ИЛ-1Ra	пг/мл	519,7±49,98	616,0±37,42 ¹	871,38±62,34 ^{1,2}	1047,5±49,92 ^{1,2,3}
Неоптерин	пг/мл	1,47±0,3	2,57±0,25 ¹	3,84±0,29 ^{1,2}	5,44±0,33 ^{1,2,3}
ИЛ-2	пг/мл	0,86±0,15	2,67±0,33 ¹	2,78±0,21 ¹	3,92±0,30 ^{1,2,3}
C ₃	мг/дл	114,4±4,58	97,2±2,8 ¹	98,38±2,64 ¹	100,81±2,4 ¹
C _{3α}	нг/мл	66,0±7,93	71,3±5,42	74,2±6,12	80,3±4,71 ¹
C ₄	мг/дл	39,3±3,53	44,7±1,63	49,75±2,88 ¹	50,88±1,18 ^{1,2}
C _{4α}	нг/мл	39,6±3,1	41,4±2,8	43,5±3,3	52,71±4,83 ^{1,2,3}
C _{5α}	нг/мл	71,2±6,19	47,8±2,4 ¹	94,06±2,02 ^{1,2}	95,88±8,45 ^{1,2}
Фактор Н	нг/мл	223,8±16,9	248,9±10,3	267,9±9,31 ¹	308,5±14,81 ^{1,2,3}
C ₁ -ингибитор	нг/мл	29,9±2,7	31,7±1,74	27,4±2,81	37,6±2,1 ^{1,2,3}

Примечание: * – отмечены достоверные отличия средних арифметических (p<0,05); цифры рядом со звездочкой обозначают выборки, с показателями которых различия достоверны.

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам при поступлении больных в стационар. При оценке гемограмм за основу брались физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц (СИ) в клинических исследованиях [8]. Содержание ФНО, ИЛ-1α, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-1Ra, неоптерина, ИЛ-2, C₃, C_{3α}, C₄, C₅, C_{5α}, фактора Н, C₁-ингибитора, α₁-антитрипсина, α₂-макроглобулина, С-реактивного белка и церулоплазмينا проводилась с помощью тест-систем (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Оценивали интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) по содержанию *акцилгидроперекисей* (АГП) и *малонового диальдегида* (МДА) [10]. Кроме этого, определяли активность каталазы [5], *супероксиддисмутазы* (СОД) [2], уровень стабильных метаболитов оксида азота [3] и *общую антиокислительную активность* (ОАА) сыворотки крови [6].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы [7].

Результаты и их обсуждение. При обращении за медицинской помощью у больных ГБ I ст. в плазме крови выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1α, ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-8), противовоспалительных (ИЛ-10, ИЛ-1Ra), ИЛ-2 и неоптерина (табл. 1). Кроме этого у данной категории пациентов в плазме крови выявлено снижение уровня C₃ и C_{3α}-компонентов системы комплемента (табл. 1).

У больных ГБ II ст. в плазме крови еще больше повышен уровень ИЛ-1α, ИЛ-10, ИЛ-1Ra, неоптерина, а в отличие от пациентов с ГБ I ст. повышен уровень C_{3α}, C₄-компонентов системы комплемента и фактора Н (табл. 1). Максимальный уровень цитокинов выявлен был у пациентов с ГБ III ст., у которых уровень ИЛ-10, ИЛ-1Ra, неоптерина, фактора Н был значительно выше, чем у пациентов предыдущих групп (табл. 1).

У больных ГБ I ст. в плазме крови выявлен повышенный уровень продуктов ПОЛ (МДА и АГП), стабильных метаболитов NO, α₁-антитрипсина и сниженная активность каталазы, СОД, ОАА сыворотки крови и уровень церулоплазмينا и α₂-макроглобулина (табл. 2).

* Курский государственный медицинский университет, 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3.

Таблица 2

Метаболический статус у пациентов с гипертонической болезнью (М±m)

Показатели	Единицы измерения	Степень гипертонической болезни			
		Здоровые	I	II	III
МДА	ммоль/л	3,15±0,22	6,2±0,38 ^{*1}	5,91±0,22 ^{*1}	5,95±0,43 ^{*1}
АГП	усл. ед.	0,25±0,03	1,21±0,07 ^{*1}	0,51±0,04 ^{*1,2}	0,58±0,06 ^{*1,2}
Каталаза	мккат/л	18,9±1,01	13,52±0,45 ^{*1}	12,79±0,58 ^{*1}	15,38±0,61 ^{*1,2}
Супероксиддисмутаза	усл. ед.	16,98±0,3	13,26±0,35 ^{*1}	14,20±0,51 ^{*1}	12,41±0,46 ^{*1,2}
ОАА	%	40,3±0,78	35,7±0,91 ^{*1}	32,88±0,61 ^{*1,2}	33,19±0,73 ^{*1,2}
Стабильные метаболиты NO	ммоль/л	2,73±0,19	5,1±0,26 ^{*1}	3,52±0,27 ^{*1,2}	4,64±0,26 ^{*1,3}
α ₁ -антитрипсин	г/л	1,2±0,12	1,97±0,08 ^{*1}	1,53±0,06 ^{*1,2}	1,52±0,10 ^{*1,2}
α ₂ -макроглобулин	г/л	1,91±0,13	1,36±0,07 ^{*1}	2,29±0,16 ^{*1,2}	2,83±0,18 ^{*1,3}
С-реактивный белок	мг/дл	2,34±0,12	2,64±0,27	5,96±0,36 ^{*1,2}	6,34±0,37 ^{*1,2}
Ферулоплазмин	мг/дл	27,3±1,83	14,1±0,72 ^{*1}	18,19±0,87 ^{*1,2}	14,39±1,28 ^{*1,2}

Примечание: * – отмечены достоверные отличия средних арифметических (p<0,05); цифры рядом со звездочкой обозначают выборки, с показателями которых различия достоверны

Матрица множественной корреляции между иммунными и метаболическими показателями

Показатели	МДА	АГП	Каталаза	Супероксиддисмутаза	ОАА	СМ _{NO}	α ₁ -антитрипсин	α ₂ -макроглобулин	СРБ	Ферулоплазмин
ФНО	0,62	0,15	-0,31	-0,84	-0,73	0,61	0,21	0,73	0,77	-0,72
ИЛ-1α	0,71	0,17	-0,45	-0,87	-0,84	0,60	0,26	0,73	0,84	-0,77
ИЛ-6	0,52	0,03	-0,21	-0,76	-0,67	0,51	0,09	0,79	0,77	-0,62
ИЛ-8	0,81	0,32	-0,56	-0,94	-0,88	0,71	0,41	0,62	0,80	-0,86
ИЛ-10	0,58	-0,12	-0,40	-0,70	-0,84	0,31	0,00	0,88	0,97	-0,57
ИЛ-1Ra	0,62	-0,07	-0,44	-0,73	-0,86	0,36	0,06	0,86	0,97	-0,61
Неоптерин	0,68	0,05	-0,46	-0,81	-0,87	0,48	0,16	0,80	0,93	-0,69
ИЛ-2	0,87	0,40	-0,65	-0,96	-0,91	0,75	0,50	0,54	0,78	-0,90
C ₃	-0,99	-0,72	0,96	0,87	0,87	-0,78	-0,83	-0,02	0,49	0,93
C _{3a}	0,74	0,16	-0,50	-0,87	-0,88	0,58	0,26	0,73	0,88	-0,77
C ₄	0,82	0,17	-0,71	-0,83	-0,98	0,49	0,31	0,66	0,93	-0,76
C ₅	0,50	-0,03	-0,19	-0,73	-0,68	0,45	0,03	0,83	0,80	-0,58
C _{5a}	0,09	-0,64	-0,05	-0,17	-0,52	-0,29	-0,52	0,95	0,88	-0,01
Фактор Н	0,67	0,09	-0,43	-0,83	-0,84	0,53	0,19	0,78	0,88	-0,71
С ₁ -ингибитор	0,27	0,17	0,13	-0,60	-0,25	0,58	0,13	0,47	0,31	-0,48

Примечание: жирным выделены достоверные показатели (p<0,05).

У пациентов ГБ II ст. в отличие от предыдущей группы больных в меньшей степени плазме крови повышена концентрация АГП, стабильных метаболитов NO, α₁-антитрипсина, но еще больше снижается ОАА сыворотки и возрастает концентрация С-реактивного белка (табл. 2).

Оценивая метаболический статус у пациентов с ГБ III ст. в крови выявлен максимальный уровень α₂-макроглобулина и минимальная активность СОД, тогда как остальные показатели существенно не отличались от уровня у больных ГБ II ст. (табл. 2).

Сравнивая матрицу множественной корреляции между составляющими иммунного и метаболического статусов у пациентов с ГБ выявлены достоверные корреляционные связи между активностью СОД и значениями ИЛ-1α, ИЛ-8, ИЛ-2, C₃, C_{3a}; ОАА и концентрацией ИЛ-8, ИЛ-1Ra, неоптерина, ИЛ-2, C₃, C_{3a}, C₄; С-реактивным белком и уровнем ИЛ-10, ИЛ-1Ra, неоптерина, C_{3a}, C₄, фактором Н и C_{5a} (табл. 3).

Полученные результаты свидетельствуют о выраженных изменениях иммунно-метаболического статуса у пациентов с гипертонической болезнью пропорциональной тяжести заболевания, при этом динамика иммунных показателей коррелирует с изменением показателей метаболического статуса, что необходимо использовать у пациентов с данной нозологией при разработке эффективных способов терапии.

К общим универсальным метаболическим процессам относится ПОЛ, которое, как известно, контролируется многочисленными системами ферментативных и неферментативных антиоксидантов. Между процессами перекисного окисления и реакциями их ограничивающими существует динамическая взаимосвязь. Если организм способен удерживать антиоксидантный гомеостаз, то некоторые отклонения от нормы обратимы. Если же восстановление антиоксидантного гомеостаза запаздывает, то нарастают клинические проявления патологического состояния. Поскольку важным элементом в этиологии гипертонической болезни является дисбаланс в системе нейрогуморальной регуляции, то нарушения путей трансформации жирных кислот могут приобретать патогенетическое значение [1,3,4].

Как известно, гуморальная составляющая регуляторных систем организма в значительной степени зависит от ПОЛ; поскольку синтез биологически активных производных полиненасыщенных

жирных кислот: лейкотриенов, тромбоксанов, простагландинов начинается с реакции перекисной свободных жирных кислот. Отсутствие ограничений со стороны антиоксидантной активности системы может приводить к лавинообразному усилению ПОЛ и нарастанию содержания в крови токсических продуктов этих реакций, что в свою очередь влияет на состояние иммунного гомеостаза [1,3].

Кроме этого, в соответствии с современными концепциями, ведущую роль в патогенезе сердечной недостаточности играет иммуновоспалительная активация, опосредованная провоспалительными цитокинами и компонентами системы комплемента. Как известно, цитокины участвуют в регуляции клеточного цикла, в дифференцировке и апоптозе, в процессах хемотаксиса и ангиогенеза [4]. Полагают, что они могут играть важную роль в реализации процессов гиперкоагуляции крови, нарушении регуляции тонуса сосудов, развитии острого коронарного синдрома, дисфункции эндотелия, недостаточности левого желудочка и у больных, страдающих гипертонической болезнью [1].

Выводы:

1. При гипертонической болезни II и III стадий выявлена активация системы комплемента и повышение уровня про- и противовоспалительных цитокинов пропорционально тяжести заболевания.

2. У больных гипертонической болезнью пропорционально тяжести заболевания возрастает уровень продуктов перекисного окисления липидов, стабильных метаболитов NO, α₁-антитрипсина, α₂-макроглобулина.

3. Активность СОД, ОАА сыворотки крови и уровень С-реактивного белка коррелирует с концентрацией про- и противовоспалительных цитокинов и активностью системы комплемента.

Литература

1. Гаврилюк, Е.В. Курский науч.-практ. вестн. / Е.В. Гаврилюк, А.И. Конопля, В.П. Михин // «Человек и его здоровье». – Курск.– 2008.– № 4.– С. 54–61.
2. Клиническая и лабораторная диагностика / Л.П. Галактионова [и др.]. – 1998.– №6.– С.10–14.
3. Кардиология / А.П. Голиков [и др.]. – 2002.– № 3.– С. 25–29.
4. Нарушения иммунного статуса и иммунокоррекция у больных гипертонической болезнью / В.П. Гаврилюк [и др.] // Вестник новых медицинских технологий.– 2007.– Т. XIV.– № 2.– С. 49–50.
5. Лаб. дело / М.А. Королюк [и др.]. – 1988.– №1.– С. 16–19.
6. Вопр. мед. химии / В.А. Костюк [и др.]. – 1990.– № 2.– С. 88–91.
7. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин.– М.: Высшая школа, 1980.– 243 с.
8. Меньшиков, В.В. Лабораторные методы исследования в клинике / В.В. Меньшиков.– М.: Медицина, 1987.– 365 с.
9. Успехи современного естествознания / Л.Н. Мингазетдинова [и др.]. – 2006.– №2.– С. 55–56.
10. Стальная, И.Д. Современные методы в биохимии / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили.– М.: Медицина.– 1977.– С. 67–69.

IMMUNE AND METABOLIC DISTURBANCES AT THE IDIOPATHIC HYPERTENSIA OF VARIOUS SEVERITY LEVEL

K.A. PEKHOVA, V.P. MIKHIN, YE.V. GAVRILYUK, A.I. KONOPLYA

Kursk State Medical University

The article highlights changes pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, components of system of complement and products of lipid peroxidations at patients with idiopathic hypertension of I, II, III degrees being established. Interrelations of changes in immune and metabolic indices at patients with idiopathic hypertension of various severity levels are defined. Indices for assessing the state severity at patients with idiopathic hypertension are displayed.

Key words: idiopathic hypertension, cytokine status, complement system, severity of condition.