

СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Доц. Е. К. ЗИНЧЕНКО, проф. Е. М. КЛИМОВА, Л. М. ШЕВЧЕНКО

*Харьковская медицинская академия последипломного образования,
Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины,
Центральная клиническая больница «Укрзалізниці», Харьков*

Отражена роль показателей гуморального иммунитета при нарушении механизмов нейро-иммуно-эндокринной регуляции у больных артериальной гипотонией различной этиологии.

Ключевые слова: циркулирующие иммунные комплексы, иммуноглобулины, артериальная гипотония, гуморальный иммунитет.

Физиологические и патологические реакции организма отличаются не только степенью выраженности и распространенности, но и механизмами формирования альтернативных метаболических процессов. Большое внимание в последние годы уделяется вопросу о том, какую роль играют вегетативные нарушения в формировании различных патологических состояний, причем большая часть исследований в этой области посвящена изучению вегетативной дистонии, протекающей с артериальной гипертонией, а вопросы, связанные с этиологическими и патогенетическими особенностями артериальной гипотонии (АГ) остаются до конца не изученными. Наш интерес вызвала проблема диагностики и выбора тактики индивидуального лечения АГ, сочетанной с поражениями центральной нервной системы (ЦНС) травматического, воспалительного генеза, поскольку в неврологическом симптомокомплексе при данных поражениях ЦНС одним из ведущих, наряду с синдромом вегетативной дистонии, протекающим с АГ, является синдром ликворно-венозной дистензии. Сочетание вышеописанных синдромов является фактором, вызывающим определенные трудности в подборе медикаментозного лечения, поскольку не все препараты, уменьшающие выраженность проявлений синдрома ликворно-венозной дистензии, целесообразно назначать больным, страдающим АГ.

В клинической практике выделяют физиологические и патологические АГ. Физиологическая гипотония обусловлена преимущественно наследственными и конституциональными факторами и может встречаться зачастую у вполне здоровых людей. Патологическая гипотония подразделяется на первичную гипотонию, или гипотоническую болезнь, и вторичную (симптоматическую) АГ. Первичная АГ связана с наследственной неполноценностью нейрорегуляторного звена сосудистой регуляции наряду с нарушениями в вегетативной сфере с характерным преобладанием парасимпатических влияний над симпатическими. Симптома-

тическая, или вторичная, АГ может формироваться у больных гипотонической болезнью, на первой стадии которой констатируются только изменения функционального характера. Впоследствии, под воздействием на организм различных неблагоприятных факторов, а именно травматического, воспалительного характера, могут формироваться неврологические синдромы, отягощающие течение АГ [1, 2].

При патологической АГ, помимо преобладания парасимпатического тонуса, отмечается превалирование процессов торможения в коре и подкорковых отделах головного мозга над процессами возбуждения, зачастую в сочетании с гипоталамической дисфункцией, что в свою очередь тормозит компенсаторно-адаптационные реакции (КАР), в частности иммуногенетический контроль [3]. Под влиянием различных неблагоприятных средовых факторов (инфекции, травмы, стресс), с которыми не справляется иммунная система, при ослаблении КАР ускоряется и осложняется клиническое течение характерных для АГ симптомов. Все эти вопросы необходимо углубленно изучать, так как существует большое количество нерешенных проблем комплексной диагностики и индивидуальной тактики лечения больных АГ [4, 5].

В последнее время бурно развивается дисциплина, которая получила название нейроиммунология. Предметом ее изучения является взаимодействие нервной и иммунной систем на уровне афферентных и эфферентных звеньев, лежащее в основе адаптационных возможностей организма. Каждый организм индивидуально реагирует на действие различных неблагоприятных факторов, под влиянием которых может происходить ослабление синергизма нервной и иммунной систем. Серьезными факторами воздействия на ЦНС, которые могут приводить к непредвиденным последствиям, являются черепно-мозговая травма, воспалительные заболевания ЦНС, в частности церебральный арахноидит преимущественно

отогенной или тонзиллогенной этиологии, а также вегетативная дисфункция (ВД), чаще всего наследственно обусловленная [6]. Механизмы воздействия комплекса внешних и внутренних факторов на различные физиологические системы организма недостаточно изучены.

Известно, что иммунокомпетентные клетки — продуценты антител и низкомолекулярных стрессорных белков — могут как ингибировать, так и стимулировать физиологические процессы на уровне клеток иммунной системы и клеток сосудистого эндотелия [7]. Гетерогенность и органоспецифичность лимфоидных клеток — продуцентов иммуноглобулинов — зависит от их локализации в различных тканях организма. Причиной развития АГ может быть непосредственное повреждение ЦНС при черепно-мозговой травме, церебральном арахноидите, а также при ВД, вследствие стрессорного перенапряжения, что приводит в дальнейшем к возникновению устойчивых изменений как в нервной системе, так и в иммунной системе. При формировании АГ можно рассматривать роль иммунной системы как с позиции иммуногенетического надзора, так и в контексте взаимодействия двух регуляторных систем — нервной и иммунной. Взаимодействие между регуляторными системами — иммунной, эндокринной и нервной — осуществляется с помощью низкомолекулярных и высокомолекулярных медиаторов, и основным результатом этого взаимодействия являются репарация и восстановление структурных элементов регуляторных систем, поврежденных неблагоприятным воздействием [8, 9].

Под действием средовых факторов и конституциональной предрасположенности могут происходить спорадические соматические мутации, затрагивающие гены различных иммуноглобулинов. Эти мутации могут приводить к образованию новых классов иммуноглобулинов. При возникновении мутаций велика вероятность формирования новых клеточных клонов В-лимфоцитов, которые являются продуцентами конформационно измененных иммуноглобулинов. Синтез мутантных антител активируется при повторном взаимодействии с определенным или этим же антигеном. Эти механизмы могут лежать в основе формирования иммунопатологических реакций на уровне сосудистого эндотелия и влиять на изменение сосудистого тонуса у больных, страдающих АГ в отдаленном периоде закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ), при церебральном арахноидите и ВД.

Целью нашей работы было изучение взаимосвязи иммунологических показателей и факторов неспецифической резистентности с особенностями клинического течения симптоматической АГ у больных.

Были поставлены следующие задачи: оценить клиническую гетерогенность симптомов у больных АГ при ЗЧМТ, церебральном арахноидите и ВД; изучить взаимосвязь количественных особенностей лимфоцитотоксичности и синтеза иммуноглобу-

линовых (Ig) антител с различным клиническим гетерогенным течением АГ.

Нами было обследовано 140 больных АГ (96 женщин и 44 мужчины) в возрасте от 18 до 46 лет. В I группу вошли 45 больных ВД, во II группу — 60 больных в отдаленном периоде ЗЧМТ, в III группу — 35 пациентов с церебральным арахноидитом преимущественно отогенной и тонзиллогенной этиологии. Контрольную группу составили 50 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 35 лет.

У пациентов I группы с ВД в клинике преобладало множество функциональных субъективных жалоб, которые объективно развивались на фоне АГ. Пациенты жаловались на диффузные разлитые тупые головные боли, головокружение, общую слабость различной степени выраженности, повышенную утомляемость, боли в области сердца или неприятные ощущения за грудиной, перебои в работе сердца, иногда замирание сердца, онемение конечностей, боли или неприятные ощущения в эпигастральной области, склонность к прибавлению массы тела. Отмечались также изменения и в психоэмоциональной сфере: у пациентов выявлялась склонность к астении, депрессивным состояниям, ипохондрии. Все это многообразие жалоб периодически усиливалось на фоне психоэмоциональных перенапряжений, повышенных физических и умственных нагрузок. В неврологическом статусе отмечалась рассеянная лабильная микросимптоматика, которая проявлялась легкими координаторными нарушениями, равномерным повышением сухожильных рефлексов, гипестезией поверхностных видов чувствительности по шахматному типу. У части пациентов (12%) в клинической картине отмечались приступы, которые начинались с нарастающей общей слабости, головокружения, подташнивания, звона в ушах, онемения в различных участках тела, после чего пациенты, теряя сознание, падали, постепенно оседая и никогда не ушибаясь. Подобные приступы развивались у пациентов в общественных местах, при большом скоплении людей, в душном помещении, что заставляло больных в дальнейшем находиться в постоянном психоэмоциональном перенапряжении в ожидании приступа, поскольку он мог развиться на улице, в транспорте, на работе.

У пациентов II группы в отдаленном периоде ЗЧМТ в клинике преобладали жалобы на разлитые, иногда локальные, тупые или распирающие головные боли, сопровождающиеся головокружением, тошнотой, иногда рвотой, приносящей облегчение, что в неврологическом статусе подтверждалось наличием синдрома ликворно-венозной дистензии. Пациенты часто жаловались на слабость в конечностях, пошатывание при ходьбе, что объективно подтверждалось наличием пирамидной недостаточности и вестибуло-атактического синдрома. Кроме того, у части больных (25%) отмечались эпилептические припадки с полиморфной клинической симптоматикой, что, на наш взгляд,

является отягощающим течением отдаленного периода ЗЧМТ фактором.

III группа пациентов с инфекционно-аллергическим церебральным арахноидитом, который сформировался на фоне наличия в организме хронических очагов инфекции риногенной и тонзиллогенной локализации, обостряющейся 1–2 раза в год. В клинике преобладали симптомы, укладывающиеся в синдром ликворно-венозной дистензии, пирамидной недостаточности, вестибуло-атактического синдрома. При обострении воспалительного процесса на первый план выдвигались общеинфекционные проявления, что усугубляло течение основного заболевания, расширяя картину вегетативных нарушений.

Все перечисленные синдромы, выявленные во II и III группах, сочетались с синдромом вегетативной дистонии, протекающим по гипотоническому типу, то есть с АГ, тем самым затрудняя традиционные подходы к лечению вышеописанной патологии.

Больных обследовали при поступлении в Центральную клиническую больницу «Укрзалізниці», часть пациентов обращались за консультативной помощью на кафедру невропатологии и детской неврологии Харьковской медицинской академии последиplomного образования. Всем больным был проведен полный комплекс клинических обследований, включающий осмотр неврологического статуса, нейрофизиологические, нейроофтальмологические, отоневрологические исследования, компьютерную томографию, а также комплекс клиничко-лабораторных исследований. Изучали показатели гуморального иммунитета — содержание сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G (Ig A, Ig M, Ig G) турбодиметрическим методом с использованием моноспецифических сывороток; содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) осуществляли методом спектрофотометрии, а также исследовали содержание лимфоцитотоксичности в сыворотке крови.

При анализе изменения содержания иммуноглобулиновых антител, лимфоцитотоксичности и концентрации ЦИК (как продукта взаимодействия антигена, антител) нами получены следующие результаты: средние значения иммуноглобулиновых антител в обследуемых группах достоверно снижены по сравнению с контролем. В I группе больных ВД отмечено выраженное снижение показателей всех трех классов иммуноглобулинов (А, М, G). У некоторых пациентов по сравнению с референтными величинами иммуноглобулины были наиболее снижены, очевидно, за счет интенсивного образования ЦИК. В группах больных, перенесших ЗЧМТ и страдающих церебральным арахноидитом, выявлена тенденция к некоторой гипореактивности. Отмечено снижение содержания Ig A и Ig G по сравнению с группой больных, страдающих ВД, и контрольными значениями, причем в группе больных, страдающих церебральным арахноидитом, содержание Ig A и Ig G

было несколько выше, чем у больных, перенесших травму, что связано, по всей видимости, с интенсивной метаболизацией Ig (рис. 1). Содержание Ig M было снижено у больных с ЗЧМТ и ВД (соответственно $0,84 \pm 0,41$ г/л и $0,76 \pm 0,6$ г/л) по сравнению с контролем ($0,9 \pm 0,03$ г/л), тогда как у больных церебральным арахноидитом выявлено незначительное повышение этого показателя до $1,0 \pm 0,74$ г/л, что может свидетельствовать о проникновении новых инфекционных агентов в организм на фоне ослабленного местного иммунитета из-за наличия очагов хронической инфекции тонзиллогенной и отогенной природы.

Существующий полиморфизм клинических проявлений может зависеть от взаимодействия иммуноглобулиновых антител с антигенами, а также от конформационных изменений и катаболизма иммуноглобулинов. Известно, что благодаря последовательности аминокислот в легких и тяжелых цепях иммуноглобулинов имеются так называемые гомологичные зоны, или домены. Неизменяющиеся последовательности доменов имеют характерную конфигурацию, а изменяющиеся структуры доменов нестабильны и принимают участие в образовании высокополимерных форм. Все подклассы Ig G имеют множество нестабильных участков. Известно, что эти конформационно измененные молекулы способны активно разрушать антигены в реакции антигензависимой цитотоксичности, т. е. иммуноглобулины G являются активными агентами борьбы с микроорганизмами и иницируют

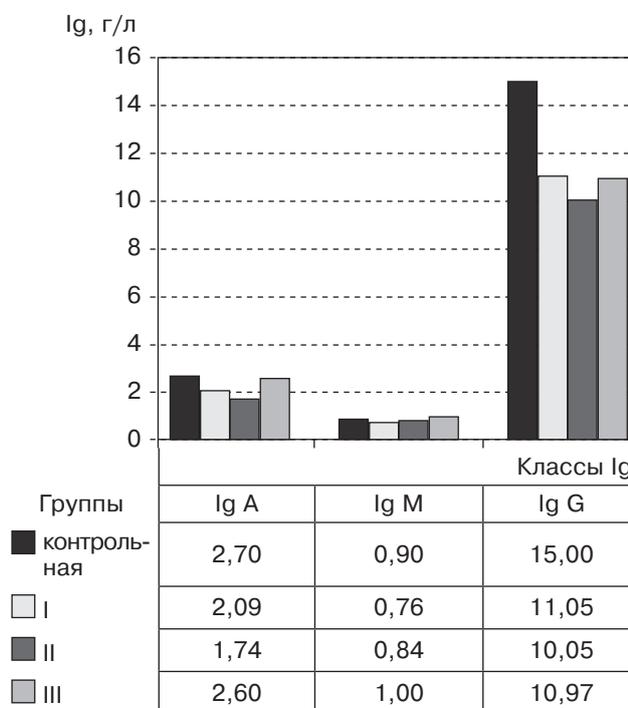


Рис. 1. Содержание иммуноглобулинов (г/л) в сыворотке крови у обследованных больных

классический путь активации белков системы комплемента.

Любой антиген имеет множество антигенных детерминант, которые связывают различные типы конформационно измененных антител. При формировании иммунного ответа активизируется катаболизм иммуноглобулиновых макромолекул, что, в свою очередь, приводит к образованию пептидных регуляторных молекул — шаперонов [10–12], которые могут либо обеспечивать адаптивные реакции, либо способствовать развитию стрессорных реакций.

У обследованных нами пациентов выявлены достоверное повышение содержания ЦИК и изменение величины константы, характеризующей их молекулярный вес. Наши данные свидетельствуют о том, что наиболее интенсивно эти процессы протекают в группах больных, страдающих ВД и церебральным арахноидитом. Концентрация ЦИК в этих группах остается высокой и составляет соответственно $118,3 \pm 24,17$ ед. Е и $139,4 \pm 51,2$ ед. Е. Имеется и индивидуальная реакция в изменении сывороточной концентрации ЦИК во всех группах больных. У некоторых пациентов III группы (22%) концентрация ЦИК повышалась до 250 ед. Е, а у 11% больных было определено значительное изменение молекулярного веса ЦИК, о чем судили по изменению константы ЦИК, указывающей на степень патогенности ЦИК; снижение этого показателя до 0,8 является тем критерием, который характеризует степень патогенности ЦИК, тропных к паренхиматозной ткани, в том числе и к сосудистой паренхиме.

В группе пациентов, перенесших ЗЧМТ, содержание ЦИК в среднем несколько превы-

шало контрольные значения — соответственно $97,2 \pm 32,5$ ед. Е и $86,2 \pm 12,4$ ед. Е. Однако данный показатель в этой группе был очень вариабелен — от 38 до 149,7 ед. Е. У 17% больных отмечалось крайнее его понижение, а у остальной группы (83%) — крайнее его повышение. Константа ЦИК была понижена у большинства пациентов, которые имели высокое содержание ЦИК сыворотки крови. Следовательно, подавляющее большинство больных, перенесших травму (62%), имели выраженное изменение концентрации ЦИК и константу ЦИК, характеризующую комплексы как патогенные (рис. 2).

Средний уровень лимфоцитотоксичности во всех группах обследованных значительно превышал референтные значения, которые были в пределах от 5 до 20%, причем наибольшие показатели отмечены в группе больных, страдающих церебральным арахноидитом ($45,57 \pm 6,14\%$), а в группах больных ВД и ЗЧМТ они составляли соответственно $44,7 \pm 13,8\%$ и $36,36 \pm 9,71\%$, что может быть следствием развившейся анергии (рис. 3).

На основании полученных нами данных, учитывая основные патогенетические взаимодействия нервной системы и факторов иммунитета, а также клиническое течение заболеваний АГ, можно сделать выводы, что в разных группах обследованных больных:

- вегетативной дисфункцией было выявлено достоверное снижение содержания иммуноглобулинов всех трех классов А, М, G и достоверное повышение концентрации ЦИК;

- артериальной гипотонией в отдаленном периоде ЗЧМТ выявлено достоверное снижение иммуноглобулинов класса А и G, возникающее,

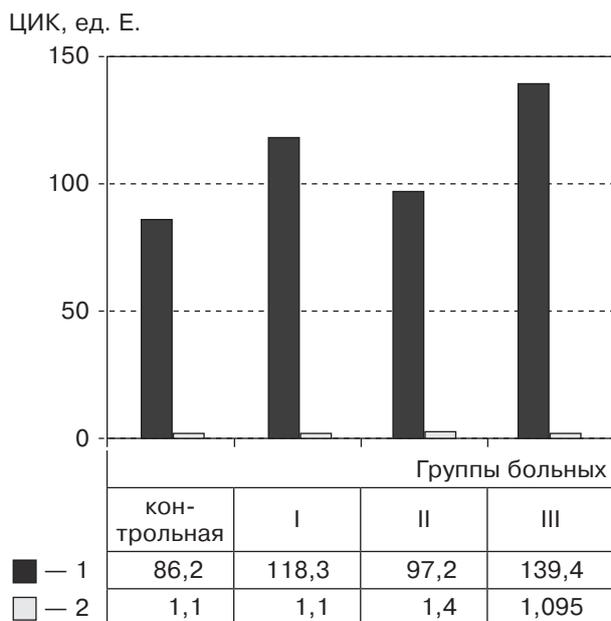


Рис. 2. Содержание ЦИК в сыворотке крови (ед. Е.) (1) и молекулярная масса ЦИК (2)

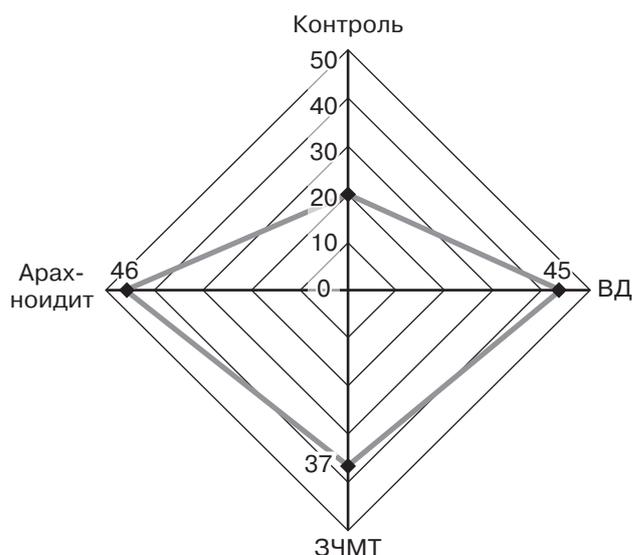


Рис. 3. Лимфоцитотоксичность сыворотки крови (%) в обследованных группах

по всей видимости, за счет интенсивного катаболизма антител, а также достоверное снижение содержания иммуноглобулинов класса М; все это развивалось на фоне умеренного повышения содержания ЦИК в сыворотке крови и тенденции к понижению константы ЦИК, характеризующей комплексы как патогенные;

— артериальной гипотонией при церебральном арахноидите выявлена тенденция к повыше-

нию иммуноглобулина М, что может свидетельствовать о присоединении новой микрофлоры на фоне существующей микстинфекции, а также отмечено достоверное повышение концентрации ЦИК, достигающее наибольших значений (до 250 ед. Е) по сравнению с другими группами больных, и снижение молекулярного веса ЦИК, что также характеризует комплексы как патогенные.

Литература

1. *Панченко Е. Н.* Нервная патология при артериальной гипотонии.— К.: Здоров'я, 1978.— 156 с.
2. *Панченко Е. Н., Налча И. Ф., Бондаренко Л. В.* Неврогенные сосудистые синдромы.— К.: Здоров'я, 1982.— 152 с.
3. *Черний В. И., Кабанько Т. П., Кузнецова И. В.* Нарушение в системе гемостаза в критических состояниях.— К.: Здоров'я, 2000.— 203 с.
4. Нейроиммуноэндокринология тимуса / И. М. Кветной, А. А. Ярилин, В. О. Полякова, И. В. Князькин.— СПб.: ДЕАН, 2005.— 160 с.
5. Иммунопатологическая реактивность и факторы внешней защиты / А. М. Земсков, В. М. Земсков, Р. М. Хаитов, В. И. Золоедов // Физиология человека.— 1997.— Т. 23, № 6.— С. 98–105.
6. *Беклемишев Н. О.* Иммунопатология и иммунорегуляция (при инфекциях, инвазиях и аллергиях).— М.: Медицина, 1986.— 256 с.
7. *Крыжановский Г. Н.* Детерминантные структуры в патологии нервной системы: генераторные механизмы нейропатологических синдромов.— М.: Медицина.— 1980.
8. *Акмаев И. Г.* Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной // Успехи физиол. наук.— 1996.— № 1.— С. 3–20.
9. *Рабсон А., Ройт А., Делз П.* Основы медицинской иммунологии.— М.: Мир, 2006.— 315 с.
10. *Benjamin I. J., Mc Millan R.* Stress (heat shock) proteins. Molecular shaperones in lardlonus eular liology and diseases // Circ. Res.— 1998.— Vol. 83.— P. 117–132.
11. Activ solubilization and refolding of stable protein aggregates by cooperative unfolding action of individual Hsp 70 chaperonas / A. Ben-Zvi, P. Delos Rios, G. Dietler, P. Golonbinoff // J. Biol. Chen.— 2004.— 279.— P. 37298–37303.
12. *Hallenbeck J. M., Dutka A. J., Tanishima T.* Polymorphonuclear lencocyte accumulation in brain regions with low bloodtlow during the larly postischemic period // Stoke.— 1986.— Vol. 17.— P. 246–253.

СТАН ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПОТОНІЮ РІЗНОЇ ЕТИОЛОГІЇ

О. К. ЗИНЧЕНКО, О. М. КЛИМОВА, Л. М. ШЕВЧЕНКО

Відображено роль показників гуморального імунітету при порушеннях механізмів нейро-імунно-ендокринної регуляції у хворих на артеріальну гіпотонію різної етіології.

Ключові слова: циркулюючі імунні комплекси, імуноглобуліни, артеріальна гіпотонія, гуморальний імунітет.

THE STATE OF HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPOTENTION OF DIFFERENT ORIGIN

E. K. ZINCHENKO, E. M. KLIMOVA, L. M. SHEVCHENKO

The role of humoral immunity indices at disorders of the mechanisms of neuro-immuno-endocrine regulation in patients with arterial hypotension of different origin is shown.

Key words: circulating immune complexes, immunoglobulins, arterial hypotension, humoral immunity.

Поступила 13.04.2009