

ИММУНОРЕАКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Проф. Е. М. КЛИМОВА, проф. Т. А. ЛИТОВЧЕНКО,

канд. мед. наук Е. К. ЗИНЧЕНКО, канд. мед. наук О. Ю. МЕРКУЛОВА

IMMUNE REACTIVITY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPOTENSION OF VARIOUS ETIOLOGY

E. M. KLIMOVA, T. A. LITOVCHENKO, E. K. ZINCHENKO, O. Yu. MERKULOVA

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

Описаны механизмы нарушения иммуно-нейроэндокринной регуляции при различных клинических формах артериальной гипотонии, обоснован выбор тактики индивидуального лечения.

Ключевые слова: артериальная гипотония, иммунореактивность, компенсаторно-адаптационные реакции.

The mechanisms of disorders in the immune-neuroendocrine regulation at various clinical forms of arterial hypotension are described. The choice of the tactics of individual treatment is substantiated.

Key words: arterial hypotension, immunoreactivity, compensation-adaptation reactions.

В последнее время неврологи и клиницисты других специальностей уделяют все больше внимания изучению роли вегетативных нарушений в структуре как неврологических, так и многих соматических заболеваний. Большая часть исследований в этой области посвящена изучению вегетативной дистонии с артериальной гипертонией, а вопросы, связанные с артериальной гипотонией, остаются мало изученными.

Артериальная гипотония (АГ) по механизму развития, клиническим проявлениям и продолжительности — достаточно неоднородна. С одной стороны, она может быть единственным аномальным признаком и не сопровождаться никакими другими патологическими симптомами. Чаще всего — в 5–7% — АГ встречается у молодых людей в возрасте от 20 до 30 лет [1]. Эти случаи рассматриваются как вариант нормы и по предложению Г. Ф. Ланга (1929) называются физиологической гипотонией [2, 3]. Однако в большинстве случаев АГ носит патологический характер. Патологическая АГ подразделяется на первичную гипотонию, или гипотоническую болезнь, и вторичную, или симптоматическую АГ, которая входит в состав какого-либо неврологического или соматического симптомокомплекса.

Наше внимание привлекает проблема сочетания АГ, выступающей в составе неврологических симптомокомплексов, поскольку, во-первых, при данной патологии соединяются воедино сосудистые нарушения с поражением центральной нервной системы (ЦНС), поэтому вопросы патогенеза, клиники и лечения неврогенных сосудистых синдромов тесно связаны с изучением механизмов со-

судистой регуляции, главную роль в которых играют нервные и гуморальные факторы. Во-вторых, под воздействием различных неблагоприятных факторов (увеличение числа стрессовых ситуаций, инфекционных, особенно вирусных, заболеваний, а также травматических поражений ЦНС) формируются неврологические и иммунопатологические синдромы, отягощающие течение АГ с разнообразными клиническими проявлениями, которые могут быть связаны с особенностями нарушения компенсаторно-адаптационных реакций (КАР), в свою очередь зависящих от функционального состояния основных регуляторных систем организма, а именно от координации нейро-иммуно-эндокринных взаимодействий, где нервная система является ведущей [4, 5].

На воздействие неблагоприятных факторов, оказывающих деструктивное влияние на нервную ткань, первым откликается эффекторное звено нервной системы, а эндокринные железы и иммунокомпетентные клетки обуславливают развитие устойчивых, иногда необратимых патологических процессов. Изменения функции иммунной системы существенно влияют на дилатацию и констрикцию сосудов в основном за счет инициации каскада цитокинов, индукции экспрессии рецепторов иммунокомпетентных клеток, стимуляции специфического антителообразования в ответ на действие эндогенных антигенов (при закрытой черепно-мозговой травме, развитии аутоиммунного процесса на фоне церебрального арахноидита). Наличие специфических антигенов определяет индивидуальную иммунореактивность пациента [6, 7].

Целью нашей работы явилось выяснение тонких механизмов нарушения иммуно-нейроэндокринной регуляции при различных клинических формах АГ, знание которых необходимо для выбора тактики индивидуального лечения. В настоящий момент эти механизмы изучены недостаточно, поэтому целесообразно исследовать изменения иммунореактивности неспецифических факторов резистентности при АГ различной этиологии.

Под нашим наблюдением находились 140 больных возрасте от 18 до 46 лет с АГ, перенесших закрытую черепно-мозговую травму (ЗЧМТ), страдающих церебральным арахноидитом и вегетативной дисфункцией (ВД). Больные были распределены на три группы: в первую вошли 45 больных с ВД, во вторую — 60 больных с отдаленными последствиями ЗЧМТ и в третью — пациенты с церебральным арахноидитом — 35 человек. Среди пациентов было 96 женщин и 44 мужчины.

У больных первой группы в клинической картине ВД преобладало множество функциональных жалоб, которые объективно развивались на фоне АГ. В неврологическом статусе отмечалась рассеянная лабильная микросимптоматика.

У пациентов второй группы в клинике отдаленных последствий ЗЧМТ преобладали симптомы, указывающие на наличие синдрома ликворно-венозной дистензии, пирамидной недостаточности и вестибуло-атактического синдрома различной степени выраженности. У части больных имели место эпилептические припадки с полиморфной клинической симптоматикой, что отягощало течение отдаленного периода ЗЧМТ. У всех пациентов отмечались проявления, характерные для вегетативной дистонии, протекающей на фоне АГ.

У пациентов третьей группы инфекционно-аллергический церебральный арахноидит сформировался на фоне имеющихся в организме хронических очагов инфекции риногенной и тонзиллогенной локализации, обостряющейся 1–2 раза в год. В клинической картине преобладали симптомы, укладывающиеся в синдром ликворно-венозной дистензии, пирамидной недостаточности, вестибуло-атактического синдрома. При обострении воспалительного процесса на первый план выступали общеинфекционные проявления, что усугубляло течение основного заболевания, расширяя картину вегетативных нарушений.

Больных обследовали при поступлении в Центральную клиническую больницу «Укрзалізниці», а часть из них — при обращении за консультативной помощью на кафедру невропатологии и детской неврологии ХМАПО. Всем больным было проведено комплексное обследование: исследование неврологического статуса, нейрофизиологические, нейроофтальмологические, отоневрологические исследования, компьютерная томография и комплексные клинико-лабораторных исследований — изучение показателей гуморального и клеточного имму-

нитета, активности белков системы комплемента и фагоцитоза нейтрофильных гранулоцитов.

Клинико-лабораторные методы включали оценку кластеров дифференцировки CD (2, 3, 4, 8) иммунофлюоресцентным методом с использованием моноклональных антител, меченных FITC; фагоцитоз гранулоцитарных нейтрофилов (ГН) исследовали с помощью светового микроскопа, концентрацию цитокинов (ИЛ-2, 4) — иммуноферментным методом с помощью антител, меченных пероксидазой.

У пациентов с АГ различной этиологии имелись существенные нарушения неспецифической резистентности, о чем судили по хемотаксису, адгезии и эндоцитозу фагоцитирующих гранулоцитарных нейтрофилов. У больных в первой группе было выявлено снижение фагоцитарного индекса, во второй — повышение фагоцитарного числа, в третьей — снижение фагоцитарного числа и повышение по сравнению с референтной группой фагоцитарного индекса, во второй группе отмечалось снижение индекса завершенности фагоцитоза по сравнению с референтными величинами (рис. 1). Эти разнонаправленные изменения фагоцитоза ГН свидетельствуют об особенностях факторов неспецифической резистентности, направленных на элиминацию инфекционных и аутоантигенов.

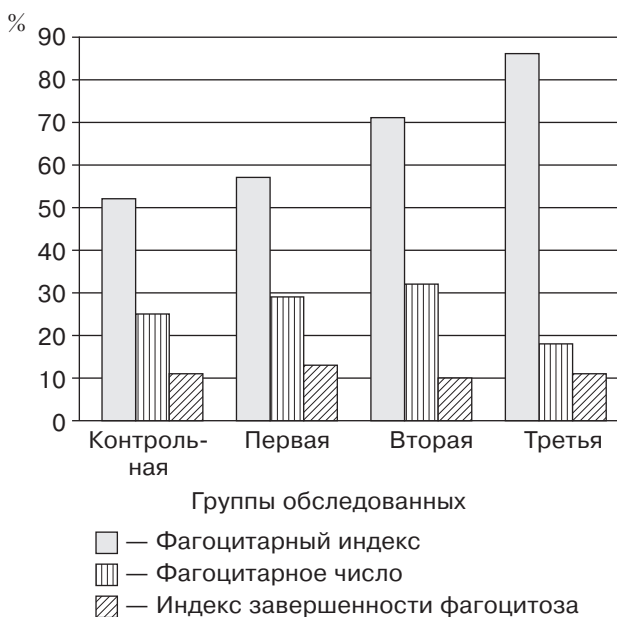


Рис. 1. Показатели фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных

Из литературы известно, что лейкоциты (сначала нейтрофилы, затем моноциты) усугубляют разрушение мозговых клеток своими токсичными продуктами, фагоцитарным действием и иммунными реакциями во время поступления в мозговую ткань из системного кровотока [8]. Происходит усиление синтеза лейкотриенов, тромбоксана, простоциклина, вазоконстрикторов, которые ин-

дуцируют дальнейшие цепи реакций, возможно, с развитием компенсаторно-адаптивных реакций с вазодилатацией. В последующем гемореологические нарушения достигают необратимого уровня вследствие накопления эритроцитарных агрегатов, агрегации тромбоцитов, повышения вязкости крови, образования неровной поверхности эндотелиальных клеток с адгезией тромбоцитов и лейкоцитов к сосудистой стенке. В этой стадии нейтрофилы и макрофаги (моноциты и микроглиальные клетки) мигрируют к очагу поражения, где удаляют продукты тканевого обмена. В последующем завершается формирование стойкого морфологического дефекта мозговой ткани [9]. Обследование наших пациентов показало наличие взаимосвязи неврологических проявлений и нарушений церебральной гемодинамики.

При оценке Т-клеточного звена иммунитета было установлено, что у пациентов всех трех групп происходило снижение клеточных популяций Т-лимфоцитов, экспрессирующих кластеры дифференцировки CD2 относительно контрольной референтной группы (рис. 2).

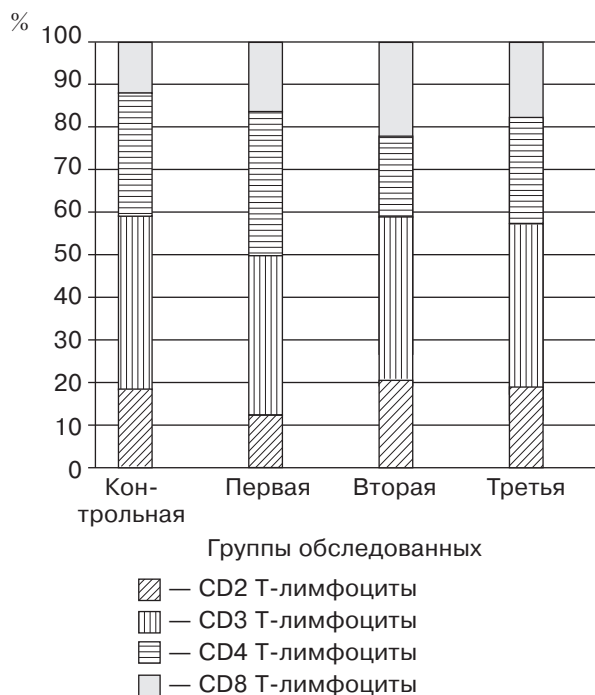


Рис. 2. Соотношение субпопуляций CD-лимфоцитов у больных с различной этиологией АГ

Абсолютное значение и процентное соотношение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у обследованных больных прямо пропорциональны и свидетельствуют о значительном угнетении экспрессии маркеров дифференцировки CD2, CD3 CD4 CD8-цитотоксических клеток.

Среди больных с ВД изменения экспрессии дифференцировочных маркеров CD3 выявлены только у части пациентов. В этой группе отмечалось значительное снижение абсолютного числа

многорецепторных Т-лимфоцитов CD2-клеток, была достоверно снижена экспрессия CD4 маркеров дифференцировки до 14%, причем абсолютное количество CD4-хелперов составляло 480 тыс. в 1 мл. Выявлено также значительное снижение количества CD8 Т-лимфоцитов. Результаты наших наблюдений согласуются с данными литературы, но выявлены некоторые особенности резистентности во второй и третьей группах больных.

Экспрессия дифференцировочных маркеров CD3 на Т-лимфоцитах в группе пациентов, перенесших ЗЧМТ, достоверно не отличалась от данного показателя в референтной группе. У некоторых из этих больных Т-лимфоциты популяции CD3 превышали контрольные значения за счет увеличения цитотоксических Т-супрессорных клеток CD8, которые составили 38%. Количественная характеристика CD Т-хелперной субпопуляции составляла в среднем $30,3 \pm 7,4\%$.

Исследования показали, что у пациентов с различной этиологией АГ имеются достоверные различия соотношений субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, экспрессирующих различные кластеры дифференцировки. Полученные характеристики субпопуляции Т-лимфоцитов в трех обследованных группах достоверно отличаются от референтных значений.

В литературе имеются сведения о возможных механизмах развития патологии ЦНС, связанных с изменением экспрессии маркеров дифференцировки CD на Т-лимфоцитах различных популяций. Активированные иммунокомпетентные клетки способны продуцировать ферменты, влияющие на проницаемость ГЭБ, а в посткапиллярных венах активированные CD4-хелперы могут проходить через интактный ГЭБ [9]. В настоящее время доказана возможность репрезентации нейроантигенов тремя видами клеток, а именно: дендритными клетками костномозгового происхождения, локализующимися в головном мозге вдоль крупных мозговых сосудов и белом веществе; эндотелиальными клетками кровеносных сосудов мозга, способными к презентации антигенов, взаимодействию их с антигенами главного комплекса гистосовместимости и поддержанию клонального роста специфических к этим антигенам Т-клеток; клетками микро- и астроглии. Участвуя в формировании иммунного ответа в ЦНС, астроциты приобретают свойства иммуоэффektorной клетки, продуцирующей ряд антигенов и иммуномодуляторов. Поскольку белки мозговой ткани являются антигенами по отношению к собственной иммунной системе, при повторных повреждениях ГЭБ происходит сенсibilизация к мозгоспецифическим антигенам [7].

У больных с ВД выявлено достоверное увеличение концентрации ИЛ-2 по сравнению с контрольной группой (рис. 3). Среднее значение этого показателя у больных этой группы было ниже референтных величин в 6 раз, а у больных с ЗЧМТ концентрация ИЛ-2 превышала контроль



Рис. 3. Содержание ИЛ-2 и ИЛ-4 у больных АГ различной этиологии

в 2 раза. Средние показатели концентрации ИЛ-4 у больных всех трех групп многократно превышала контрольные значения, максимальное повышение

казано применение препаратов цитокинов, таких как ронколейкин и циклоферон.

Л и т е р а т у р а

1. Вейн А. М., Соловьева А. Д., Колосова А. М. Вегетативно-сосудистая дистония.— М.: Наука, 1981.— 523 с.
2. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение // Под ред. А. М. Вейна.— М.: Медицина, 2000.— 749 с.
3. Панические атаки: Руков. для врачей / А. М. Вейн, Г. М. Дюкова, О. В. Воробьева, А. Б. Данилов.— М.: Медицина, 2004.— 403 с.
4. Абрамов В. В. Взаимодействие нервной и иммунной систем.— Новосибирск: Наука, 1988.— 163 с.
5. Ганнушкина И. В. Иммунологические аспекты травмы и сосудистых поражений мозга.— М.: Медицина, 1994.— 204 с.
6. Ефремова Н. М., Скворцова В. И., Грудень М. А. Изуче-

этого показателя наблюдалось у больных с ВД.

Проведенные нами исследования позволяют оценить роль различных звеньев иммунитета и факторов неспецифической резистентности в формировании компенсаторно-адаптивных реакций у больных с АГ различного генеза.

У больных ВД было выявлено угнетение показателей клеточного иммунитета, у больных с последствиями ЗЧМТ — гиперпродукция провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а у больных с арахноидитом обнаружен промежуточный тип иммунореактивности. У последних не было выявлено анергии в Т-клеточном звене иммунитета, а у некоторых из них иммунологические показатели свидетельствовали о потенциальной возможности развития аутоиммунных нарушений.

Полученные нами данные могут быть использованы при назначении препаратов, направленных на коррекцию иммуно-нейроэндокринных нарушений. Больным с иммунодефицитом показано применение монолигандных корректоров для стимуляции экспрессии дифференцировочных маркеров CD. Пациентам, у которых выявлено значительное повышение интерлейкинов, не по-

ние содержания белка S100 и первичных и вторичных антител к нему у больных с острой церебральной ишемией в зависимости от патогенетических вариантов инсульта // Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний.— СПб.: Пресс-информ, 2000.— С. 45–48.

7. Участие аутоиммунных механизмов в развитии ишемического повреждения головного мозга / В. И. Скворцова, В. В. Шерстнев, Н. А. Константинова и др. // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.— 2005.— Т. 105, № 8.— С. 36–39.
8. Содержание основных белков эритроцитов у больных первичной артериальной гипотонией и его связь с наследственной предрасположенностью к сердечно-сосудистой патологии / В. П. Иванов, А. В. Полоников, М. А. Солодилова, А. А. Лукашов // Тер. архив.— 2000.— Т. 72, № 9.— С. 73–76.
9. Малашиха Ю. А. Иммунологический барьер мозга.— М.: Медицина, 1986.— 196 с.

Поступила 05.09.2008