

УДК 616.12-071

УЧАСТИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Строева В.С.

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ»,
Челябинск, e-mail: vsstroeva@inbox.ru

Проведен анализ показателей иммуногенеза 147 мужчин трудоспособного возраста с артериальной гипертонией I стадии, ассоциированной с ранними формами хронической цереброваскулярной патологии. Нарушения иммунного статуса выявляются уже при артериальной гипертонии I стадии без признаков хронической цереброваскулярной патологии, которые можно рассматривать как формирование нового регуляторного иммунного механизма; усугубляются при сочетании с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга в виде снижения иммунной активности в целом; ассоциация с дисциркуляторной энцефалопатией I стадии приводит к угнетению центральных механизмов иммуногенеза, пролиферативного потенциала клеток, усилению процессов апоптоза, что можно рассматривать как механизм, направленный на предотвращение иммунной аутоагрессии в отношении тканей головного мозга.

Ключевые слова: артериальная гипертония, хроническая цереброваскулярная патология, иммунный статус

PARTICIPATION OF IMMUNOLOGICAL MECHANISMS IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC CEREBROVASCULAR PATHOLOGY IN ARTERIAL HYPERTENSION STAGE I

Stroeva V.S.

South Ural State Medical University of Ministry of health of the Russian Federation, Chelyabinsk,
e-mail: vsstroeva@inbox.ru

The analysis of indicators of immunogenesis 147 men of working age with arterial hypertension stage I, associated with earlier forms of chronic cerebrovascular pathology. The immune status of violations detected already in arterial hypertension stage I with no signs of chronic cerebrovascular pathology that can be regarded as the formation of a new immune regulatory mechanism; compounded when combined with initial its manifestations. I of deficiency of blood supply to the brain in the form of immunogenesis activation and increase remains the capacity of immune cells; Association with dyscirculatory encephalopathy stage I leads to the oppression of the central mechanisms of immunogenesis, remains potential of cells, increased apoptosis processes, diskomplementemii, increase in circulating immune complexes that can be seen as a defense mechanism aimed at preventing immune autoagressii with respect to the tissues of the brain.

Keywords: arterial hypertension, chronic cerebrovascular pathology, immune status

Артериальная гипертония (АГ) является основным фактором риска атеросклероза, ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний, которые определяют судьбу больного и приводят к утрате трудоспособности и мозговому инсульту [1, 6]. В настоящее время активно изучается вопрос об участии иммунологических механизмов в развитии хронической цереброваскулярной патологии при АГ [2, 3, 4, 5]. Наиболее важно определить на каком этапе формирования АГ происходит изменение иммунного статуса и его взаимосвязь с ранними проявлениями хронической цереброваскулярной патологии.

Целью исследования явилось изучение показателей клеточного и гуморального иммунитета при АГ I стадии в сочетании с ранними формами хронической цереброваскулярной патологии.

Материалы и методы исследования

В амбулаторных условиях обследовано 184 работающих мужчин в возрасте от 30 до 59 лет (средний

возраст $45,7 \pm 0,8$). На основании критериев ВНОК [1] у 147 пациентов была диагностирована АГ I стадии, когда клинических, ЭКГ и эхокардиографических признаков поражения сердца нет. У 102 больных с АГ в сочетании с поражением второго «органа-мишени» – головного мозга были выделены ранние формы хронической цереброваскулярной патологии – начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) и дисциркуляторная энцефалопатия I стадии (ДЭП I) [7]. АГ I стадии без признаков хронической цереброваскулярной патологии (группа «А») представлена 45 больными в возрасте от 30 до 59 лет, средний возраст $42,3 \pm 1,1$. АГ I стадии в сочетании с НПНКМ (группа «В») представлена 74 больными в возрасте от 30 до 59 лет, средний возраст $46,6 \pm 0,4$. АГ I стадии в сочетании с ДЭП I (группа «С») представлена 28 больными в возрасте от 39 до 59 лет, средний возраст $48,4 \pm 0,7$. Критерием исключения из обследования являлось наличие симптоматической гипертонии, соматической патологии в стадии обострения, психические заболевания, черепно-мозговая травма в анамнезе. Группа контроля (группа «К») представлена 29 практически здоровыми мужчинами в возрасте от 29 до 42 лет, средний возраст $37,75 \pm 0,78$. Критерии включения в группу «К»: нормальные цифры АД, отсутствие НПНКМ, ДЭП I и соматической патологии.

Материалом для иммунологического исследования служила венозная кровь, взятая натощак. Определяли: популяционный состав лимфоцитов методом иммунофенотипирования (НИИ «Препарат» Н. Новгород); внутриклеточный белок bcl-2 (EPICS XL Beckman Coulter (USA); иммуноглобулины А, М, G методом радиальной иммунодиффузии; общую активность комплемента по 50% гемолизу; компоненты комплемента С3, С5 (НПО «Контур» (Санкт-Петербург); циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) методом преципитации. Статистическую обработку проводили стандартными методами в рамках Statistica for Windows vers. 6.0. фирмы StatSoft Inc. (США).

Результаты исследования и их обсуждение

Из общего числа обследованных больных с АГ I стадии доля лиц, отнесенных к группе «А» составила 33,3%, к группе «В» – 45,9%, к группе «С» – 20,7%.

Клеточное звено иммунитета, характеризующееся показателями общего количества лейкоцитов, лимфоцитов, их популяционного и субпопуляционного состава в периферической крови у пациентов с АГ I стадии представлено в табл. 1.

В группе «А» по сравнению с группой «К» выявлено достоверное снижение показателей абсолютного количества и % содержания CD95, что является маркером готовности лимфоцитов к развитию генетически запрограммированной клеточной смерти – апоптозу. Это можно рассматривать как начальный этап формирования новых регуляторных компонентов иммунного гомеостаза, обусловленных снижением клеток экспрессирующих рецептор негативной активации при неизменном количестве клеток, экспрессирующих маркеры активации при неизменном числе лимфоцитов и лейкоцитов [2, 4, 5].

Таблица 1

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови при АГ I стадии

Показатели	Группа «К» (n= 37)	АГ I стадии			p
		Группа «А» (n= 45)	Группа «В» (n=74)	Группа «С» (n= 28)	
	1	2	3	4	
Лейкоциты 109/л	5,97±0,47	5,78±0,41	5,81±0,32	6,73±0,33	
Лимфоциты, %	26,37±2,63	34,48±2,57	35,87±2,12	35,08±1,04	p1-4<0,05
CD3 %	57,56±2,68	57,00±8,21	58,78±2,19	56,25±3,18	
абс. 109/л	1,18±0,09	1,19±0,08	1,27±0,07	1,15±0,04	p1-3<0,05 p2-3<0,05 p3-4<0,05
CD4 %	34,45±1,45	34,97±1,21	35,87±1,16	32,42±1,22	
абс. 109/л	0,71±0,06	0,74±0,04	0,76±0,04	0,69±0,02	p1-3<0,05 p3-4<0,05
CD8 %	22,72±1,26	22,82±1,17	22,22±1,14	22,25±1,13	
абс. 109/л	0,47±0,04	0,47±0,04	0,49±0,02	0,47±0,02	
CD22 %	15,53±2,51	15,23±2,47	15,23±2,47	15,16±2,31	
абс. 109/л	0,32±0,06	0,32±0,04	0,32±0,04	0,32±0,06	
CD95 %	20,97±3,53	14,71±2,81	12,26±1,61	22,92±2,55	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p3-4<0,05
абс. 109/л	0,43±0,08	0,28±0,04	0,48±0,04	0,49±0,04	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p1-4<0,05 p2-3<0,05
CD25 %	14,48±3,18	15,01±3,49	13,22±2,11	9,42±2,27	p1-4<0,05 p3-4<0,05
абс. 109/л	0,27±0,05	0,27±0,06	0,29±0,01	0,21±0,008	p1-4<0,05 p3-4<0,05
CD16 %	14,80±4,26	14,62±3,12	12,98±1,57	13,63±2,40	
абс. 109/л	0,32±0,10	0,31±0,09	0,29±0,04	0,30±0,06	
CD45RA	0,60±0,09	0,62±0,08	0,62±0,08	0,63±0,08	p1-3<0,05
абс. 109/л					

Таблица 2

Показатели гуморального иммунитета при АГ I стадии

Показатели	Группа «К» (n= 37)	АГ I стадии			p
		Группа «А» (n= 45)	Группа «В» (n=74)	Группа «С» (n= 28)	
	1	2	3	4	
IG A (г/л)	2,29±0,04	2,46±0,83	1,88±0,03	2,05±0,76	p1-3<0,05 p2-3<0,05
IG M (г/л)	1,23±0,02	1,50±0,86	1,24±0,02	1,04±0,008	p1-2<0,05 p1-4<0,05 p2-4<0,05
IG G (г/л)	11,92±0,50	7,61±0,93	8,88±0,62	7,94±0,78	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p1-4<0,05
ЦИК усл. ед.	48,63±3,43	53,93±10,58	55,43±1,12	74,92±5,97	p1-3<0,05 p1-4<0,05 p2-4<0,05
Размер ЦИК	1,16±0,07	1,19±0,09	1,12±0,04	1,23±0,04	p2-3<0,05 p1-4<0,05 p2-4<0,05
Активность CH50	66,30±3,61	69,67±7,01	63,15±3,11	64,03±5,47	p2-3<0,05
Активность C1	91,33±8,94	59,33±7,16	77,74±4,16	62,38±3,79	p2-3<0,05 p1-4<0,05 p2-4<0,05
Активность C2	81,51±4,13	48,04±10,20	48,31±2,02	74,17±6,92	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-4<0,05
Активность C3	89,82±3,03	71,40±12,38	65,36±3,05	62,67±3,16	p1-3<0,05 p1-3<0,05 p1-4<0,05
Активность C4	74,90±3,92	74,88±8,05	70,71±3,80	83,42±7,46	p1-4<0,05 p2-4<0,05 p3-4<0,05
Активность C5	87,13±2,39	58,53±8,54	54,03±4,32	73,84±5,74	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p1-4<0,05 p2-4<0,05 p3-4<0,05

В группе «В» в отличие от группы «А» отмечается достоверное нарастание CD3 ($p<0,05$), CD95 ($p<0,05$). В сравнении с группой «К» в группе «В» отмечено достоверное повышение содержания субпопуляции лимфоцитов с мембранной изоформой рецептора CD45RA ($p<0,05$), являющегося маркером «наивных» лимфоцитов, увеличение числа зрелых неиммунных Т-лимфоцитов, которые формируют менее продуктивную эффекторную фазу иммунного ответа. Выявлена тенденция к повышению числа CD25. Эти изменения можно трактовать как интенсификацию процессов иммуногенеза, высоким пролиферативным

потенциалом иммуноцитов, реализуемый в условиях формирования самых ранних форм хронической ишемии мозга. В то же время, снижение в кровотоке относительного содержания хелперной популяции может свидетельствовать о наличии миграционных процессов, связанных с перераспределением данной популяции в ткани. Что свидетельствует о нарастании готовности клетки к апоптозу при развитии патологии сосудов головного мозга. Уменьшение клеток хелперной популяции характеризует у них падение приобретенного иммунитета в сочетании с нарастанием содержания циркулирующих зрелых «наивных» лимфо-

цитов. Это свидетельствует об изменениях в центральном звене лимфопоза, что можно трактовать как включение компенсаторного механизма [2, 5].

В группе «С» по сравнению с группой «К» отмечено достоверное увеличение абсолютного количества CD95 ($p < 0,05$) и снижение абсолютного количества и % содержания CD25 ($p < 0,05$); а по сравнению с группой «В» отмечено снижение абсолютного количества CD3 ($p < 0,05$), абсолютного количества и % содержания CD25 ($p < 0,05$; $p < 0,05$ соответственно) и повышение % содержания CD95 ($p < 0,05$). Полученные данные позволяют сделать заключение о снижении интенсивности иммунопоза на уровне центральных органов, снижении пролиферативного потенциала и об усилении готовности клеток лимфоидного ряда к реализации Fas-зависимого апоптоза, что можно рассматривать как механизм направленный на предотвращение иммунной аутоагрессии в отношении тканей головного мозга в условиях прогрессирования хронической ишемии мозга ассоциированной с артериальной гипертензией [2, 5].

Показатели гуморального иммунитета у мужчин с АГ I стадии представлены в таблице 2. Антителозависимые иммунные реакции, которые принято называть гуморальным иммунитетом изучали по данным иммуноглобулинов или антител – продуктов В-лимфоцитов: IgM, IgJ, IgA, IgE, IgD, повышение их титра в крови говорит об остром воспалительном процессе, снижение – о развитии первичного или вторичного иммунодефицита. Проводили оценку активности комплемента в сыворотке крови; активности компонентов комплемента C1–C5; определение количества циркулирующих иммунных комплексов и их размеров.

В группе «А» по сравнению с группой «К» наблюдается достоверное снижение IgJ ($p < 0,05$) и повышение IgM ($p < 0,05$), снижение C2 и C5 ($p < 0,05$; $p < 0,05$ соответственно), это в целом отражает реализацию первичного иммунного ответа. Можно сделать вывод об остро возникшем иммунодефицитном состоянии, признаках поражения соединительной ткани (C2) и проявлении признаков «атаки» на клеточные мембраны (C5). Учитывая выявленные изменения можно говорить о начале формирования эндотелиальной дисфункции [2, 5].

В группе «В» в отличие от группы «А» отмечено снижение уровней IgA ($p < 0,05$) и IgG ($p < 0,05$), гемолитической активности комплемента и компонентов C1–C5 ($p < 0,05$; $p < 0,05$ соответственно), повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов ($p < 0,05$), что подтверждает значительно сниженную ферментативную и регулятор-

ную активность защиты организма в целом, а в совокупности отражает усугубление атеросклеротического процесса и эндотелиальной дисфункции [2, 5].

В группе «С» в отличие от группы «В» достоверно снижено содержание IgM ($p < 0,05$) и IgJ ($p < 0,05$). Изменилось соотношение C1–C5: достоверно снижен C1 ($p < 0,05$) и повышены C2, C4, C5 ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,05$ соответственно). Размеры ЦИК существенных различий не достигают, но превалируют комплексы крупных размеров. Это можно расценить как проявление функциональных нарушений в системе иммунного гомеостаза с явлениями дискплементии. Рост ЦИК отражает недостаточность процессов элиминации антигенов и влияет на функциональное состояние системы белков комплемента и на клетки, продуцирующие эти белки. [2, 4, 5].

Выводы

Нарушения иммунного статуса у больных с АГ I стадии без клинических признаков хронической цереброваскулярной патологии проявляются остро возникшим иммунодефицитным состоянием, признаками поражения соединительной ткани (C2) и проявлением признаков «атаки» на клеточные мембраны (C5), свидетельствующие о начале формирования эндотелиальной дисфункции.

При сочетании АГ I стадии с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга происходят сдвиги, свидетельствующие о нарастании готовности клетки к апоптозу, значительном снижении ферментативной и регуляторной активности защиты организма в целом, что в совокупности отражает усугубление атеросклеротического процесса и эндотелиальной дисфункции.

При сочетании АГ I стадии с дисциркуляторной энцефалопатией I стадии снижается интенсивность иммунопоза на уровне центральных органов, пролиферативный потенциал, усиливается готовность клеток лимфоидного ряда к реализации Fas-зависимого апоптоза, что можно рассматривать как механизм направленный на предотвращение иммунной аутоагрессии в отношении тканей головного мозга в условиях прогрессирования хронической ишемии мозга ассоциированной с артериальной гипертензией.

Изменения иммунного статуса при АГ I стадии указывают на необходимость пересмотра стандартов обследования больных при выявлении повышенных цифр артери-

ального давления, а также включения новых критериев в клинические рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии.

Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) / Российское медицинское общество по АГ. ВНОК. Media Medica. – М.: Медицина, 2010. – 33 с.
2. Калев О.Ф. Ранняя диагностика и профилактика артериальной гипертонии / О.Ф. Калев, В.С. Строева, Н.Г. Калева. – М.: «Практика», 2011. – 216 с.
3. Кочеткова Н.Г. Темп старения иммунной системы пациентов с ранними формами хронических цереброваскулярных заболеваний / Н.Г. Кочеткова, Д.Ш. Альтман, С.Н. Теплова // Успехи геронтологии. – 2009. – №3, Т.22. – С.499–502.
4. Строева В.С. Изменения иммунного гомеостаза на ранних стадиях сочетанной кардио-цереброваскулярной патологией у больных артериальной гипертонией / В.С. Строева, О.Ф. Калев // Сб. мат. XVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2011. – С.132.
5. Строева В.С. Иммунный статус при артериальной гипертонии ассоциированной с ранними формами хронической ишемии мозга / В.С. Строева, Е.В. Давыдова, Т.М. Василенко // Российский иммунологический журнал, 2015, том 9 (18), №3 (1). – С. 220-222.
6. Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Кардио-неврология: современное состояние и перспективные направления // Вестник РАМН: Актуальные вопросы кардиологии. – 2012. – № 2. – С. 4–12.
7. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е.В. Шмидт // Невропатология и психиатрия. – 1985. – №9. – С.1281–1288.