

SECTION 1. BIOLOGY

1.1 Вплив артеріальної гіпертензії на стан імунної системи

На даний час артеріальна гіпертензія внаслідок своєї високої поширеності та супутнього збільшення ризику захворювань є загальносвітовою проблемою охорони здоров'я. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у своєму Атласі захворювань серця та інсультів [починаючи з 2004 р.] вказала на високий артеріальний тиск, як одну з найважливіших причин передчасної смерті у всьому світі [7, 8, 9, 15, 16].

Результати великої кількості досліджень, опублікованих протягом останніх десятиліть, виявили різницю між країнами. Мабуть, на такий стан речей впливали також чинники як вік населення, загальний стан здоров'я, екологія, довкілля, культура та інші. Загальносвітові показники визначили, що у високорозвинених країнах із високим рівнем охорони здоров'я регулярний контроль за рівнем артеріального тиску не перевищує 25-30 %, з них у США – 27 %. Рівень поширеності артеріальної гіпертензії у багатьох країнах за прогнозами збільшуватиметься, що пов'язано з так званою епідемією ожиріння, яка вразила багато розвинених країн. Крім того, такі фактори, як недолік фізичної активності, зловживання алкоголем, надмірне вживання солі, сімейний анамнез гіпертонії можуть призвести до підвищення артеріального тиску. Зростає з прогресією частота ризику артеріальної гіпертонії із віком, тобто. поширеність гіперхолестеринемії у країнах із значним старінням збільшується. Кількість осіб з артеріальною гіпертонією в 45 країнах світу за останні 10 років склала 33,5 %, прогнозується збільшення в 2030 р. до 35 %, а показник смертності в світі від високого артеріального тиску збільшиться для розвинутих країн до 2600 тис., для країн що розвиваються до 2200 тис. людей. [1, 4, 5, 6].

Серцево-судинні захворювання, як і раніше, залишаються основною причиною високої смертності та інвалідності населення в усьому світі. Артеріальна гіпертонія є важливим з факторів ризику серцево-судинних

захворювань, що модифікуються, на всіх етапах свого становлення незалежно від статі і віку. Артеріальна гіпертензія виступає потужним, але потенційно усувним фактором ризику, що істотно впливає на показники захворюваності та смертності при цереброваскулярних хворобах. Артеріальна гіпертензія сприймається як поліетиологічне захворювання, у якому жодна з існуючих теорій патогенезу повністю пояснює причини підвищення артеріального тиску. Кінець XX століття та початок XXI століття ознаменувалися не лише інтенсивним розвитком фундаментальних уявлень про артеріальну гіпертензію, а й критичним переглядом низки положень про причини, механізми розвитку та лікування цього захворювання [6, 11, 12, 13].

Одним із перспективних і поки що недостатньо розроблених напрямів вивчення патогенезу артеріальної гіпертензії стало дослідження імунної системи, де чітко сформувалося напрямок для вивчення поліпотентної ендотеліальної клітини як основного «диригента» серцево-судинної системи, а також імунітету у поразці органа-мішені.

Актуальність проблеми імунної дисфункції у сучасній медицині обумовлена їх участю у запаленні судинної стінки з розвитком атеротромботичних ускладнень [14]. Важлива роль у розвитку серцево-судинних ускладнень належить дисбалансу в популяції лімфоцитів з виділенням прозапальних цитокінів, які сприяють розвитку запалення ендотелію шляхом активації ендотеліоцитів, макрофагів, стимуляції продуктів вільних радикалів, протеолітичних ферментів. Вивчення стану імунної системи при артеріальній гіпертензії заслуговує на пильну увагу у зв'язку з тим, що відображає ранні порушення функції ендотелію, а механізм участі в патогенезі атеротромбозу посилює ці порушення [2, 3, 12].

Дослідження при ускладненому перебігу артеріальної гіпертензії (гіпертонічний криз, мікроальбумінурія) дуже нечисленні, що визначає необхідність вивчення стану імунної системи у цих хворих, з огляду на теорію імунорегуляції функцій.

Метою нашого дослідження стало вивчення особливостей показників системного імунітету на тлі артеріальної гіпертензії залежно від тяжкості перебігу захворювання та її тривалості.

Методи дослідження: Використовували імунологічні методи дослідження з визначенням загальної кількості лейкоцитів у периферичній крові, лейкоцитарної формули, загальної та відносної кількості моноцитів, нейтрофілів, загальної та відносної кількості Т-лімфоцитів (мембранний рецептор CD3+) всіх їх субпопуляцій, Т-хелперів/індуктор рецептор CD4+), цитотоксичних Т-супресорів (мембранний рецептор CD8+) у периферичній крові, імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+), В-лімфоцитів (мембранний рецептор CD19+), природних кілерів (мембранний рецептор CD16+), концентрацію імуноглобулінів різних класів Ig A, Ig M, Ig G, у сироватці крові, концентрації ЦІК [10].

Обробку результатів дослідження здійснено за допомогою стандартних загальноприйнятих методів статистичного аналізу.

Популяційне дослідження проведено шляхом епідеміологічного вибіркового обстеження хворих на артеріальну гіпертонію. В основу клінічного обстеження хворих покладено результати комплексного дослідження 120 пацієнтів з діагнозом артеріальна гіпертензія у віці 25-55 років ($42,3 \pm 12,97$ років) без урахування статі. Усім хворим проводилося загальноклінічне обстеження.

Критеріями виключення були хворі на ішемічну хворобу серця, серцеву недостатність, інсульт, цукровий діабет, пухлини, із захворюваннями ендокринних органів, крові, нервової системи.

Артеріальний тиск на тлі артеріальної гіпертензії варіював від 150 до 180 мм.рт.ст - для систолічного та від 89 до 109 мм рт.ст.- для діастолічного, середнє для хворих становило $157,2 \pm 12,68$ мм рт. та $92,28 \pm 10,3$ мм.рт.ст. частота серцевих скорочень- $89,8 \pm 1,32$ уд.в хв. [13].

Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб віком від 25 до 57 років (середній вік $49,3 \pm 5,31$) без урахування статі.

Всі волонтери давали письмову згоду на участь в науковому дослідженні та обробку особистих даних медичних крат. Під час проведення досліджень усі групи знаходились під контролем лікаря-терапевта.

Робота проводилася відповідно до нормативних вимог, які діють в Україні, і норм, які застосовуються в міжнародній практиці, – правил ICH GCP, Гельсінської декларації (2000).

У зв'язку з тим, що захворювання серцево-судинної системи є однією з головних причин смертності, інвалідності в розвинених країнах, а після 40 років у кожного третього підвищується рівень артеріального тиску, стає безпосередньою або асоційованою з ішемічною хворобою серця причиною розвитку серцевої недостатності. Можна вважати, що переважання артеріальної гіпертонії над іншими причинами смертності та інвалідності в людському суспільстві є відображенням загальної неблагополучної ситуації з поширенням та лікуванням артеріальної гіпертензії в Україні та світі в цілому.

Нами вивчені клініко-патогенетичні аспекти гіпертонічної хвороби, деякі питання перебігу та наслідки захворювання, проведення адекватного лікування. Зі всіх виявлених осіб з артеріальною гіпертонією методом випадкової вибірки відібрано 70 пацієнтів для подальшого дослідження.

Було проведено вивчення імунного статусу з урахуванням клінічних особливостей, виділено групи хворих на гіпертонічну хворобу з кризовим перебігом, без кризи та з мікроальбумінурією. У всіх хворих була помірна форма артеріальної гіпертонії з рівнем тиску 160-179 мм.рт.ст.

Результати дослідження проаналізовано залежно від тривалості захворювання.

Вивчення неспецифічної ланки імунітету не виявило значних порушень. Важливим показником стану неспецифічної резистентності організму є ступінь фагоцитарної активності нейтрофілів та активність комплементу, якому належить участь у забезпеченні тканинного гомеостазу.

Загалом, у хворих на артеріальну гіпертензію фагоцитарна активність нейтрофілів була дещо знижена ($51,76 \pm 1,87\%$ при контролі $55,7 \pm 1,8\%$),

дослідження показали, що у хворих із кризовим перебігом гіпертонічної хвороби та наявністю мікроальбумінурії (артеріальна гіпертензія з ураження нирок) спостерігалася значуща гіпокомplementемія ($54,4 \pm 1,86$ при контролі $72,0 \pm 1,8$), що, ймовірно, пов'язано з тенденцією до збільшення споживання компліменту при утворенні імунних комплексів (ЦВК) ($64,8 \pm 7,5$) та активація ферментної системи фагоцитів (НСТ-тест та мієлопероксидазна активність) (Табл. 1.).

Таблиця 1.

Показники неспецифічної резистентності у хворих на артеріальну гіпертензію з різними варіантами перебігу (М+м)

Показники	Контроль	Хворі на артеріальну гіпертензію		
		Стабільний перебіг хвороби	Кризовий перебіг хвороби	Перебіг хвороби з ураженням нирок
Комplementарна активність, у.од.	$72,0 \pm 1,8$	$69,16 \pm 3,67$	$61,02 \pm 2,87^*$	$54,4 \pm 1,85^{**}$
Фагоцитарний індекс, %	$55,7 \pm 1,8$	$52,64 \pm 2,17$	$51,76 \pm 1,2$	$51,80 \pm 1,43^*$
Фагоцитарне число	$5,0 \pm 0,3$	$5,65 \pm 0,21$	$4,98 \pm 0,2$	$4,06 \pm 0,11^*$
НСТ-тест спонтан, %	$11,2 \pm 0,05$	$12,1 \pm 0,3$	$13,0 \pm 0,6$	$12,3 \pm 0,5$

Примітка: достовірно значуща відмінність із даними контролю * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ достовірно значуща відмінність із даними контролю та група з мікроальбумінурією.

Аналіз субпопуляційної структури лімфоцитів виявив також зміни у хворих на артеріальну гіпертензію, проте вони не були однотипними.

У хворих на артеріальну гіпертензію без кризового перебігу статистично значущі зміни субпопуляційної структури були відсутні, відзначалася тенденція до збільшення вмісту HLA-DR+ лімфоцитів ($35,2 \pm 2,5\%$ при контролі $29,6 \pm 0,8\%$, $p < 0,05$).

У хворих на артеріальну гіпертензію з кризовим перебігом та ураженням нирок відзначалося зниження показників клітинної ланки імунітету у вигляді зниження зрілих Т-лімфоцитів (CD3+) (контроль $62,4 \pm 4,8\%$; кризовий перебіг $37,3 \pm 2,1\%$; ураження нирок $32,8 \pm 2,7\%$; $p < 0,05$), Т-хелперів (CD4+) (контроль

40,6±3,8 %; кризовий перебіг 23,2±1,5 %; ураження нирок 25,1±1,7 %; $p<0,05$), індексу (CD4\CD8), що вказувало на наявність дисбалансу в Т-субпопуляції. Можливо, це обумовлено перерозподілом імунокомпетентних клітин вздовж ендотелії судин, як один із показників розвитку ендотеліальної дисфункції при артеріальній гіпертонії.

При стабільному перебігу артеріальної гіпертензії спостерігалось зниження загальної кількості Т-лімфоцитів на 28 % щодо контролю. Така сама закономірність спостерігалась у пацієнтів із кризовим перебігом хвороби: зниження кількості Т-лімфоцитів відбувалося на 40 %, а при мікроальбумінурії число Т-клітин знижувалося на 47 % щодо контролю. Зниження кількості Т-лімфоцитів було викликане зниженням кількості субпопуляцій CD4 на 29 %, 43 % і 38 % відповідно досліджуваним групам і CD8 на 4 %, 6 % і 17% відповідно щодо контролю. Слід також зазначити, що кількість імунокомпетентних клітин з мембранними маркерами CD16, CD22 мала тенденцію до збільшення відносно контрольних показників. Така сама закономірність була встановлена і для клітин з маркером HLA-DR.

У хворих на артеріальну гіпертензію відзначається зміни вмісту ЦІК у сироватці крові: при стабільному перебігу показники не відрізнялися від контрольних величин (контроль 35,2±8,1 у.о.; стабільний перебіг артеріальної гіпертензії 36,3±4,3 у.о.), при кризовому перебігу та залученні нирок (мікроальбумінурія) спостерігалось їх збільшення у 1,6 та 1,8 разів відповідно. Отримані дані підтверджують вищезгадану думку про наявність імунологічних реакцій, де є вибірковість імунокомплексного пошкодження стінки судин (Табл. 2).

Таблиця 2.

Вміст сироваткових імуноглобулінів у крові та циркулюючих імунних комплексів у хворих на артеріальну гіпертензію з різними варіантами перебігу ($M \pm m$)

Показники	Контрол	Хворі на артеріальну гіпертензію		
		Стабільний перебіг	Кризовий перебіг	Перебіг хвороби з ураженням нирок
IgA, г\л	3,1±0,6	3,65±0,42	4,25±0,23*	4,32±0,18*
IgG, г\л	15,4±1,2	16,1±1,2	18,2±1,2*	18,0±1,8*
IgM, г\л	2,0±0,5	2,2±0,6	2,3±0,4	2,1±0,7
ЦІК, у.од.	35,2±8,1	36,3±4,3	60,7±6,51*	64,8±7,5*

Примітка: достовірно значуща відмінність із даними контролю: * $p < 0,05$

Артеріальна гіпертензія з різним видом перебігу хвороби (стабільне, кризове, мікроальбумінурія) супроводжується загальною тенденцією збільшення концентрації антитіл усіх груп (IgA, IgG, IgM) та концентрацією загальних ЦІК.

Таким чином, отримані результати дозволили встановити певні відхилення в імунній системі та їхнє патогенетичне значення залежно від варіантів перебігу гіпертонічної хвороби. Ці зміни мали певні розбіжності. У всіх випадках відзначалася недостатність Т-ланки імунітету, більш виражена при кризовому перебігу хвороби та наявності мікроальбумінурії; деяка гіперактивність В-клітинної ланки імунітету, посилення продукції IgA із формуванням ЦІК, зниження комплементарної активності.

При кризовому перебігу артеріальної гіпертензії наростання IgA (4,25±0,63) та IgG (18,2±3,2) супроводжувалось значним збільшенням концентрації в сироватці крові ЦІК (60,7±6,5).

Виявлено також кореляційну залежність між зростанням концентрації IgA та частотою кризів ($r=0,54$; $p < 0,05$), як прояв реакції ендотелію.

Виявлені зміни в імунній системі свідчать про розвиток вторинної імунної недостатності, яка, ймовірно, підтримує та посилює ендотеліальну дисфункцію в патогенезі артеріальної гіпертензії.

Далі були вивчені імунні показники за різної тривалості перебігу гіпертонічної хвороби (Табл. 3.).

Оцінка стану неспецифічних факторів імунітету показала, що при тривалості захворювання до 5 років не виявлено порушень в імунній системі, і за цей період не виявлено хворих із кризовим перебігом та мікроальбумінурією.

Ймовірно, мала тривалість захворювань не викликає серйозних зрушень як з боку ендотелію судин, так і з боку нирок.

Результати отримані у хворих на артеріальну гіпертонію з тривалістю захворювання від 5-10 років відображають розвиток дисбалансу в імунній системі, що полягає в різноспрямованих змінах показників Т-і В-лімфоцитів, неспецифічної ланки імунітету.

Встановлено тенденцію до зниження вмісту Т-лімфоцитів, тенденцію до В-лімфоцитозу, тенденцію до збільшення вмісту лейкоцитів, що експресують HLA-DR. Одночасно, відмічено пригнічення клітинної ланки імунітету зі зниженням зрілих Т лімфоцитів (CD3) до $56,0 \pm 2,17$ % та значним зменшенням Т хелперів (CD4) до $30,5 \pm 1,5$ % ($p < 0,05$) зі збільшенням частки цитотоксичних

Таблиця 3.

Показники клітинного та гуморального імунітету у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від тривалості захворювання

Показники	Хворі на артеріальну гіпертензію			
	Контроль n=25	< 5 років n=24	5-10 років n=62	>10 років n=34
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$5,6 \pm 1,2$	$5,10 \pm 0,53$	$5,9 \pm 0,53$	$4,8 \pm 0,28$
Лімфоцити, %	$28,0 \pm 0,8$	$31,3 \pm 1,9$	$33,0 \pm 2,18$	$31,7 \pm 4,15$
CD-3, %	$62,4 \pm 4,8$	$59,0 \pm 2,05$	$56,0 \pm 2,17^*$	$49,6 \pm 2,16^{**}$
CD-4, %	$40,6 \pm 3,8$	$39,7 \pm 1,1$	$30,5 \pm 1,5^*$	$32,5 \pm 2,63$
CD-8, %	$21,2 \pm 0,3$	$19,7 \pm 0,5$	$23,0 \pm 0,9$	$26,8 \pm 1,66^*$
CD-4\CD-8, %	$1,5 \pm 0,05$	$1,7 \pm 0,5$	$1,2 \pm 0,08^*$	$1,3 \pm 0,33$
CD-I 6, %	$15,4 \pm 0,8$	$14,9 \pm 1,0$	$18,6 \pm 1,1$	$19,1 \pm 1,7$
CD-22, %	$10,8 \pm 0,83$	$12,2 \pm 1,10$	$12,8 \pm 1,25$	$12,0 \pm 1,78$

Продовження таблиці 3

HLA-DR, %	29,6±0,8	25,4±1,15	35,3±4,6*	37,3±4,75
IgG, г\л	15,4±1,2	13,7±0,68	16,4±0,75	13,4±0,79
IgM, г\л	2,0±0,5	1,9±0,15	2,1±0,29	2,2±0,29
IgA, г\л	3,1±0,6	2,7±0,17	4,2±0,15	4,5±0,29**
ЦІК, у. од	35,2±8,1	39,0±8,16	42,3±3,77	61,3±7,68*

Примітка: достовірно значуща відмінність із даними контролю * $p < 0,05$

клітин (CD8+) 23,0±0,9 % ($p < 0,05$). Ймовірно, дисбаланс, що розвивається, пов'язаний з аутоімунним процесом в інтимі судин за рахунок розвитку запалення, що призводить до порушення в органах-мішенях. Це проявляється зменшенням Т-лімфоцитів та формуванням недостатності клітинної ланки імунітету.

Зниження рівня Т-лімфоцитів периферичної крові, ймовірно, зумовлено перерозподілом імунокомпетентних клітин. Кількісні характеристики лімфоцитів мало тенденцію до збільшення. Паралельно достовірно збільшувалася концентрація IgA (4,2±0,15г\л; $p < 0,05$) з тенденцією до збільшення концентрації IgG (16,4±0,75г\л; $p > 0,05$) та ЦІК (42,3 ±3,77 у.е), концентрація Ig G мала тенденцію до підвищення і була незначною, виявлявся зв'язок між концентрацією ЦІК та IgA, стосовно Ig M його кількісні характеристики залишалися без змін.

У хворих з тривалістю захворювання більше 10 років визначено подальше зниження Т-лімфоцитів, індексу CD4/CD8+ ($p < 0,05$), наростання з високим ступенем значущості HLA-DR компонента та IgA.

Висновок. Вперше проведено аналіз стану системного імунітету та неспецифічної резистентності організму людей, які страждають на артеріальну гіпертензію різного ступеня.

Вперше клінічним шляхом встановлено характер порушень імунних показників при артеріальній гіпертензії різного ступеня на основі оцінки станів клітинної та гуморальної ланки системного імунітету, неспецифічного протиінфекційного імунітету, добового моніторингу тиску та зміни кількості

загального холестерину в крові; виявлено особливості стану клітинної та гуморальної ланки системного імунітету при артеріальній гіпертензії, що протікає з ускладненнями; встановлено закономірні зміни добового коливання артеріального тиску для гіпертензії з ускладненнями.

Артеріальна гіпертензія супроводжується порушеннями діяльності системного імунітету, а саме Т-ланки: зниження загальної кількості Т-лімфоцитів за рахунок Т-хелперів/індукторів. Максимальні зміни спостерігалися у хворих на артеріальну гіпертензію з кризовим перебігом та ураженням нирок, а також відзначалося зниження імунорегуляторного індексу, що вказувало на наявність дисбалансу у популяції імунітетів. На тлі артеріальній гіпертензії розвиток патологічного процесу супроводжується суттєвими змінами імунної відповіді, пов'язаними з тривалістю захворювання і такими, що виявляються пригніченням Т-клітинної ланки та активацією гуморальної ланки імунітету, у вигляді збільшення IgA, наростання концентрації ЦІК.

Порушення імунної системи у хворих на артеріальну гіпертензію є предикторами таких ускладнень як кризи та мікроальбумінурія, що необхідно враховувати при проведенні комплексної терапії.

Таким чином, отримані результати наших досліджень вказують на порушення імунної системи, наявність достовірних кореляційних взаємозв'язків імунологічних показників відображають посилення напруженості імунітету, при тривалому збереженні якого можливий зрив компенсаторних можливостей. Досліджені імунологічні показники дозволили припустити про включення імунної системи у хворих на артеріальну гіпертонію як ранньої ознаки розвитку аутоімунного запалення.