



Т. Б. Нечипуренко, А. Е. Дорофєєв, І. М. Андрієнко,
М. П. Чисников

Клініко-імунологічні особливості гіпертонічної хвороби на тлі патології печінки

Проаналізовано особливості клініко-імунологічного статусу хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану з ураженнями печінки. Оцінено вплив рівнів цитокінів, показників імунограми, морфологічних типів гіпертрофії лівого шлуночка на швидкість досягнення цільових рівнів артеріального тиску, зворотного розвитку ремоделювання міокарда.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, цитокіни, хронічні гепатити.

Останнє десятиліття означене зростанням частоти розвитку патології гепатобіліарної системи, прогресивним перебігом хвороб печінки та несприятливим медико-соціальним прогнозом [1]. Понад 5% дорослого населення у світі хворіє на хронічний гепатит [2]. Поширеність захворювань печінки серед мешканців України в 1997 році досягла 14 тис. на 100 тис. населення, за даними офіційної статистики, однак є значно вищою на думку спеціалістів [1]. Упродовж останніх десяти років захворюваність на хронічний гепатит зросла на 76,6%, а його поширеність — у 2,2 разу [1].

Значно зросла і кількість пацієнтів з поєднаною патологією — ураження гепатобіліарної системи виявляють у 28% хворих на гіпертонічну хворобу [3]. Можливі взаємні впливи патогенетичних ланок, необхідність тривало приймати ліки, що контролюють гіпертензію, зумовлюють зростання інтересу до вивчення цієї поєднаної патології [3].

Порушення імунологічного статусу — найважливіший патогенетичний механізм хронічного гепатиту різної етіології, що значно впливає на прогресування цієї хвороби [4], зміни імунної та/або запальної відповіді у хворих на гіпертонічну хворобу — також активно вивчають останнім часом.

Роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у патогенезі артеріальної гіпертензії пояснюється не тільки виразними вазоконстрикторними властивостями ангіотензину II, а й його здатністю активізувати широкий спектр метаболічних, запальних і прокоагулянтних ефектів [1, 3]. Активізація локальних, тканинних РААС спостерігається на всіх етапах серцево-судинного континууму. Саме тому медикаментозну блокаду РААС нині вважають обов'язковим терапевтичним втручанням практично для кожного варіанта

серцево-судинної патології [1, 4, 5]. Ангіотензин II, як відомо, крім вазопресивних ефектів, ініціює оксидантний стрес і запалення в судинній стінці, стимулює утворення активних форм кисню й окиснення ліпопротеїдів низької густини макрофагами. Активізуючи ядерний фактор транскрипції, збільшує експресію прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин альфа, TNF- α) і васкулярну проникність [1, 6]. Зниження функції Т-супресорів за хронічного гепатиту спричиняє сенсibilізацію Т-лімфоцитів до вірусних агентів, антигенів мембрани печінки, печінкового специфічного ліпопротеїну, високу активність Т-кілерів, що зумовлює розвиток синдрому цитолізу [1, 3, 6, 7, 8]. Виникненню ускладнень хронічних гепатитів сприяє підвищення в сироватці TNF- α , що є індуктором програмованої загибелі клітин (апоптозу) [6, 7, 9]. Підвищення вмісту TNF- α відзначають і в разі гіпертонічної хвороби (ГХ) [3]. Існує два напрямки Т-лімфоцитарної індукції апоптозу гепатоцитів. Перший реалізується викидом гранул перфोरину з Т-клітин, якій створює пори в плазматичній мембрані гепатоцита. Крізь них проникають гранзими, зокрема протеази [9], які є проапоптозними факторами. Інший шлях апоптозу за участю Т-лімфоцитів — їхній вплив на Fas-антигени, експресія яких відбувається на поверхні гепатоцитів. Fas-антиген належить до великої родини рецепторів факторів росту та фактора некрозу пухлин [6]. У печінці він є рецептором для Fas-лігандів, що їх виділяють активовані Т-клітини [6]. Приєднання Fas-ліганда до Fas-рецептора на гепатоцитах і є причиною апоптозу клітини-мішені [8]. Зміни в балансі імуnoreгуляторних медіаторів у бік цитокінів (ІЛ-4) у разі гепатиту С хронічних форм та мікст-форм В і С свідчать про переважання гуморальної ланки імунітету [4, 5].

Отже, вивчення внеску деяких елементів імунної агресії до розвитку патогенезу гепатитів та ГХ може бути корисним для розроблення принципів пригнічення патологічних механізмів [2, 3, 7].

Мета дослідження — проаналізувати особливості клініко-імунологічного статусу хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану з ураженнями печінки.

Матеріали і методи

У процесі дослідження вивчили стан 67 хворих на ГХ II ст. та хронічний гепатит. У 37 діагностували хронічний вірусний гепатит (В та/або С), у 18 — неалкогольний стеатогепатит, у 4 — аутоімунний, у 8 — нез'ясованої етіології. Усім хворим провели загальне клініко-лабораторне обстеження з визначенням імунограми, рівнів про- та протизапальних цитокінів, імуноглобулінів, маркерів цитолізу, холестази, показників гемодинаміки портальної системи, ступеня та морфологічного типу гіпертрофії лівого шлуночка, толерантності до фізичного навантаження, активності симпатичного або парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи до початку та через три, шість, дванадцять місяців антигіпертензивної терапії. Вміст у сироватці крові цитокінів ІЛ-1, ІЛ-4 та TNF- α визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів реактивів фірми «Протеїновий контур» (Росія) відповідно до інструкції виробника.

Статистичне опрацювання результатів провели загальноприйнятими математичними методами з використанням прикладної програми «Microsoft Excel 2003», застосовували парний двовибірковий *t*-тест для середніх.

Результати і обговорення

Проаналізувавши імунограму, виявили картину вторинного імунодефіцитного стану, характерного для хронічного запального процесу. Спільним для обох груп хворих є зниження проти умовної фізіологічної норми кількості Т-лімфоцитів (CD3⁺ і Е-РУК) із порушенням їхніх функціональних властивостей та субпопуляційного складу, про що свідчить зменшення вмісту ранніх та

теофілінрезистентних Е-РУК, CD4⁺ Т-лімфоцитів. Попри високий рівень IgG у сироватці, кількість В-лімфоцитів з рецепторами для еритроцитів миші (М-РУК) була зниженою, а кількість CD72⁺ клітин не відрізнялася від нормальних значень.

У групі хворих з паренхіматозними ураженнями печінки та концентричним типом гіпертрофії лівого шлуночка спочатку відзначили підвищення активності симпатичної нервової системи, збільшення рівня ІЛ-1 та ІЛ-8, TNF- α , пізніше — досягнення цільових значень артеріального тиску, поліпшення показників портального кровообігу.

У групі пацієнтів з ексцентричним типом гіпертрофії лівого шлуночка переважала парасимпатикотонія, часто дискінезія жовчовивідних шляхів, підвищений рівень TNF- α . Діастолічна функція лівого шлуночка у хворих цієї групи нормалізувалася тільки за шість місяців лікування небівололом та за дванадцять — у разі лікування фозіноприлом.

Вміст інтерлейкінів за наявності хронічного вірусного гепатиту залежав від етіологічного чинника (хронічний вірусний В або С), активності (висока, помірна, низька). Найвиразніше підвищення вмісту інтерлейкінів відзначили в разі хронічного гепатиту С, меншою мірою — у хворих на хронічний гепатит В. Найчастіше (до 43%) та відчутніше (до 315 пг/мл) підвищувався вміст TNF- α та ІЛ-4, меншою мірою — ІЛ-6, ІЛ-1b (до 34%, 256 пг/мл).

Висновки

Зміни імунологічного статусу та більша активність прозапальних інтерлейкінів, особливо фактора некрозу пухлин альфа, у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі уражень печінки зумовлюють зменшення курабельності артеріальної гіпертензії та вповільнюють досягнення цільових показників артеріального тиску. Диференційований підхід до призначення β -адреноблокаторів або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту залежно від етіології, активності та змін імунологічних показників дасть змогу оптимізувати та індивідуалізувати комплексну терапію пацієнтів.

Стаття надійшла до редакції 25.12.2007

Цитована література

1. Амізон — новий неопіодний анагетик з протизапальними, жарознижуючими та інтерфероногенними властивостями / Т. О. Бухтіарова // Ліки. — 1997. — № 3. — С. 69—70.
2. Перспективы патогенетически обоснованного применения модуляторов апоптоза в качестве нейро-, кардио-, гепато- и нефроцитопротекторов / В. Н. Залесский, А. А. Фильченков // Совр. пробл. токсикол. — 2001. — № 4. — С. 64—70.

3. *Ингибиторы* ангиотензинпревращающего фермента в кардиологической практике: зофеноприл — новые возможности и перспективы / В. С. Задонченко, М. В. Мациевич, Т. В. Адашева, В. В. Ли // Артериальная гипертензия. — 2005. — Т. 11, № 4. — С. 34—38.
4. *Иммунологические* механизмы повреждения печени / А. О. Буеверов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — № 5. — С. 18—21.
5. *Система* цитокинов у больных хроническими диффузными заболеваниями печени / В. Т. Ивашкин, С. Н. Мамаев, Е. А. Лукина, Ю. О. Шульпекова, А. А. Левина // Иммунология. — 2001. — № 1. — С. 46—49.
6. *Tumor necrosis factor-alpha cell-surface receptors* of liver parenchymal and nonparenchymal cells during acute and chronic alcohol administration to rats / I. V. Deaciuc, N. B. D'Souza, J. J. Spitzer // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 1995. — Vol. 19. — P. 332—338.
7. *Система* цитокинов при сердечной недостаточности — новая терапевтическая мишень? / С. А. Серик, В. И. Волков, Х. Н. Саламех // Укр. терапевт. журн. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 14—18.
8. *Protective effect* of an apoptosis inhibitor in a new model of hepatitis induced by interleukin-4 in the rat / J. Chetritt, A. David, C. Guillot, L. Tesson, C. Laboisse, J. P. Soullou, I. Anegon // Gastroenterol. Clin. Biol. — 1999. — Vol. 23. — P. 1021—1027.
9. *Apoptosis* by death factor / S. Nagata // Cell. — 1997. — Vol. 88, N 3. — P. 355—365.

Т. Б. Нечипуренко, А. Э. Дорофеев, И. Н. Андриенко, Н. П. Чисников

Клинико-иммунологические особенности гипертонической болезни на фоне патологии печени

Рассмотрены клинические и иммунологические особенности гипертонической болезни на фоне патологии печени. Оценено влияние уровней цитокинов, показателей иммунограммы, морфологических типов гипертрофии левого желудочка на скорость достижения целевых уровней артериального давления, обратного развития ремоделирования миокарда у больных с сочетанной патологией.

T. B. Nechypurenko, A. E. Dorofiev, I. M. Andriienko, M. P. Chysnykov

Clinical and immunological peculiarities of the essential hypertension against the background of hepatic pathology

In this article, the clinical and immunological peculiarities of the essential hypertension against the background of hepatic pathology have been considered. The assessment has been made for the influence of cytokines levels, immunogramma parameters, and morphological types of left ventricular hypertrophy on the rate of achievement of the target arterial pressure levels, reversibility of myocardial remodeling in patients with combined pathology.