

УДК: 616-097-02:616.12-008.331.1]-053.2

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Г.А. Павлышин, А.И. Слободян

ГВУЗ "Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского", Тернополь, Украина

Цель исследования - изучение иммунологического статуса и плазматической концентрации ИЛ-10, ИЛ-8 у детей с повышенным артериальным давлением. Обследовано 62 пациента с повышенным артериальным давлением в возрасте от 11 до 17 лет. Уровень цитокинов исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа; клеточное звено иммунитета изучали по субпопуляциям Т- и В-лимфоцитов с помощью реакции розеткообразования с эритроцитами; содержание иммуноглобулинов определяли методом радиальной иммунодиффузии; концентрацию циркулирующих иммунных комплексов изучали по методике V. Haskova. Обнаружено снижение уровней CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ и активацию синтеза Ig M, Ig A, ЦИК. Констатировано увеличение провоспалительного ИЛ-8, противовоспалительного ИЛ-10. Иммунологический и интерлейкиновый статусы зависели от тяжести артериальной гипертензии.

Ключевые слова: иммунитет, цитокины, артериальная гипертензия, дети.

Введение

Одной из важных социально-экономических и медицинских проблем является артериальная гипертензия, которая остается главным фактором развития ишемической болезни сердца и инсультов, частой причиной инвалидности и летальности у взрослого населения. Распространенность артериальной гипертензии у детей составляет 1-14 % [3, 10], 1-3 % [7], чаще наблюдается в препубертатном и пубертатном периодах, а у 17-26% пациентов трансформируется в гипертоническую болезнь [8]. У 50% 15-16-летних мальчиков обнаруживается передгипертензия или артериальная гипертензия, при этом у 7-8 % диагностируется стабильная форма [8, 9, 11]. Состояние, которое начинается у детей и подростков как функциональное нарушение, последовательно, различными патогенетическими путями приводит к специфическим органам поражения, трансформируясь из фактора риска в заболевание. При этом в патогенезе сердечно-сосудистых нарушений имеет значение развитие дисфункции эндотелия с последовательными функциональными и морфологическими изменениями стенки сосудов [4, 6, 12, 13, 14]. Эти процессы не могут протекать без участия гуморального и клеточного звена иммунитета, с помощью которых осуществляется распознавание, дифференциация антигенов, включение механизмов продукции антител и программирование механизма апоптоза [6].

Регуляция иммунных и воспалительных реакций осуществляется с помощью цитокинов, которые, с одной стороны, выполняют защитные функции, а с другой - участвуют в патогенезе различных патологических процессов. В рамках иммунной системы цитокины осуществляют взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом, действуя в обоих направлениях. На уровне организма цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами и служат для адекватной организации и регуляции единой защитной реакции.

Одним из представителей семейства противовоспалительных цитокинов является ИЛ-10, который продуцируется Т-клетками (Th 2) и может рассматриваться как важный регуляторный фактор, определяющий направленность иммунного ответа. Он является антагонистом ряда провоспалительных цитокинов, подавляет активность макрофагов и избыточный рост эндотелия сосудов. Под его влиянием угнетается клеточный ответ, кото-

рый регулируется хелперами первого типа, стимулируется гуморальное звено иммунитета, которое контролируется хелперами второго типа. Этот противовоспалительный цитокин усиливает пролиферацию В-лимфоцитов и тканевых базофилов [1]. Значение регулирующей роли ИЛ-10 важно в патогенезе болезней, связанных с возрастом, в частности, в развитии и прогрессировании атеросклероза. Системная и локальная активность этого интерлейкина угнетает атерогенез [15]. Провоспалительный ИЛ-8 является важным медиатором воспаления, контролирует процесс миграции, активации клеток иммунной системы, нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов и делает их активными участниками воспалительной реакции. Продуцируется этот интерлейкин макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и эпителиальными клетками.

Проведение комплексного анализа результатов исследования концентрации противовоспалительного цитокина - ИЛ-10 и провоспалительного ИЛ-8 во взаимосвязи с показателями иммунного профиля может иметь большое значение в понимании патогенетических процессов развития сердечно-сосудистых нарушений у детей с артериальной гипертензией и даст возможность разработки адекватной тактики терапевтической коррекции.

Целью нашего исследования было изучение плазматической концентрации противовоспалительного ИЛ-10, провоспалительного ИЛ-8 и взаимосвязи с параметрами иммунологического статуса у детей с повышенным артериальным давлением.

Материалы и методы

Обследовано 62 пациента в возрасте от 11 до 17 лет, из них 16 (25,8%) детей с высоким нормальным давлением, 15 (24,2%) больных с лабильной формой артериальной гипертензии, 31 (50,0%) пациент со стабильной формой гипертензии. Группу контроля составили 15 здоровых детей.

Верификацию диагноза артериальной гипертензии осуществляли согласно рекомендациям Европейского общества артериальной гипертензии у детей и подростков (2009), рекомендаций Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению артериальной гипертензии 2008 [2], использовали классификацию артериальной гипертензии В. Г. Майданника [5]. В основную (дети с повышенным артериальным давлением) и контрольную группы не входили пациенты с острой и хронической инфекционной патологией.

Обследование больных включало анализ жалоб, особенности наследственного анамнеза и течения заболевания, полное физикальное обследование, дополнительные параклинические методы диагностики. Артериальное давление измеряли методом Короткова по стандартной методике, суточный мониторинг артериального давления проводили с помощью аппарата Cardio Tens (Meditech, Венгрия). Оценка электрической активности сердца проводилась по результатам ЭКГ, ультразвуковое обследование в "М"- и "В"-режимах с помощью датчика с частотой 1,5-5 МГц на аппарате "Medison SA- 8000 EX" по стандартной методике. Концентрацию ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови определяли с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа с использованием калибровочных кривых. Клеточное звено иммунитета изучали по субпопуляциям Т- и В-лимфоцитов с помощью реакции розеткообразования с эритроцитами, на которых адсорбированы моноклональные антитела против рецепторов CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, используя эритроцитарные антигенные препараты. Уровень сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) изучали по методике V. Haskova. Для статистической обработки данных использовали программный продукт "Microsoft Excel" и "Statistica 10.0", методы непараметрической статистики, U-критерий Манна-Уитни. Для описания количественных признаков были представлены медианы и границы интерквартильного отрезка [25; 75%].

Результаты и их обсуждение

Комплексное клинично-инструментальное обследование установило, что пациенты мужского пола составляли 83,9%, женского - только 16,1% ($p < 0,001$). Мальчики в 5 раз чаще страдают артериальной гипертензией, чем девочки. Дети от 11 до 14 лет составляли 21 %, а 15-17-летние подростки - 79,0% ($p < 0,001$). Подростки в возрасте от 15 до 17 лет в 3,8 раза чаще обращаются за врачебной помощью по поводу повышенного артериального давления, чем дети до 14 лет. Генетическая склонность к заболеванию констатирована у 88,7% больных. Среди сопутствующей патологии чаще отмечались пролапс митрального клапана (90,3%) и дискинезии желчевыводящих путей (74,2%). Ангиопатия сетчатки глаза, которая является важным признаком цереброваскулярного поражения, зарегистрирована у 41,9% больных. Церебральный характер жалоб установлен у 88,7% пациентов, кардиальный - у 58,0% больных ($p < 0,05$), отсутствие жалоб - у 8,1% детей. Преобладание жалоб церебрального характера можно объяснить большей чувствительностью центральной нервной системы к гипоксии. Симптоадреналовые кризы зарегистрированы у 16,1% пациентов.

При инструментальном обследовании у 30,7% больных установлены эхокардиографические изменения сердца, которые свидетельствовали о перегрузке или гипертрофии левых отделов. Электрокардиографические признаки перегрузки левого желудочка зарегистрированы у 63,6% детей, нарушение обменных процессов - у 66,7%

пациентов. Кроме того, у больных констатировано увеличение длительности зубца Р ($p < 0,001$), комплекса QRS ($p < 0,05$), индекса Соколова-Лайона ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, что, наряду с перегрузкой левого желудочка, является признаками кардиоваскулярных поражений.

Таблица 1- Иммунологические и цитокиновые показатели у больных с повышенным артериальным давлением

Показатель	Контрольная группа, n-15	Больные с повышенным артериальным давлением, n-62	p
CD3+, %	60,00 [59,00; 62,00]	48,00 [43,00; 51,00]	<0,001
CD4+, %	40,00 [39,00; 41,00]	30,00 [29,00; 34,00]	<0,001
CD8+, %	20,00 [19,00; 20,00]	16,00 [14,00; 18,00]	<0,001
CD4+/CD8+	2,05 [1,95; 2,11]	2,00 [1,78; 2,19]	>0,05
CD16+, %	15,00 [14,00; 15,00]	13,00 [12,00; 14,00]	<0,002
CD22+, %	19,00 [18,00; 20,00]	17,00 [10,00; 19,00]	<0,01
Ig A, г/л	1,65 [1,60; 1,70]	2,20 [1,70; 2,80]	<0,01
Ig M, г/л	1,50 [1,45; 1,55]	2,63 [2,00; 3,60]	<0,001
Ig G, г/л	10,60 [10,00; 11,20]	11,00 [10,60; 12,40]	>0,05
ЦИК, ус. ед.	68,00 [60,00; 75,00]	244,00 [155,00; 408,50]	<0,001
ИЛ-8, пг/мл	2,30 [2,00; 2,60]	3,20 [2,60; 3,60]	<0,001
ИЛ-10, пг/мл	3,70 [3,60; 4,00]	10,30 [5,00; 13,20]	<0,001

Примечания:
p – достоверность различия между данными группы с повышенным артериальным давлением и контрольной группой

Данные таблицы 1 свидетельствуют о снижении уровней CD3+, CD4+, CD8+ ($p < 0,001$), CD16+ ($p < 0,002$), CD22+ ($p < 0,01$). Наряду со снижением показателей клеточного звена иммунитета выявлено увеличение уровней Ig M ($p < 0,001$) и Ig A ($p < 0,01$) при нормальном содержании Ig G ($p > 0,05$). Повышение содержания ЦИК в 3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем указывает на активацию гуморальных и клеточных реакций в организме. Уровень провоспалительного интерлейкина - ИЛ-8 - у больных с повышенным артериальным давлением был увеличен в 1,4 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, что является прямым доказательством воспалительного процесса. Одновременно наблюдалось значительное (в 2,8 раза) увеличение содержания противовоспалительного ИЛ-10 ($p < 0,001$), что отражает активное включение системы противовоспалительных факторов. Повышение концентрации ИЛ-10 способствовало угнетению клеточного звена иммунитета, повышению уровней Ig M, Ig A и в какой-то степени снижало синтез ИЛ-8.

Выявлена зависимость показателей иммунологического профиля от тяжести артериальной гипертензии (табл. 2). У больных со стабильной формой артериальной гипертензии установлено снижение уровней CD8+ ($p < 0,001$), CD16+ ($p < 0,001$), увеличение уровня CD22+ ($p < 0,01$), количества Ig A ($p < 0,002$), Ig M ($p < 0,001$), ЦИК ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с высоким нормальным давлением. Одновременно отмечено значительное увеличение интерлейкинов (ИЛ-8, ИЛ-10) при стабиль-

ной форме гипертензии по сравнению с высоким нормальным давлением. Увеличение В-лимфоцитов может быть следствием влияния ИЛ-10, в результате чего повышается содержание Ig M и Ig A. Провоспалительный цитокин ИЛ-8 у больных со стабильной формой гипертензии увеличен в 1,4 раза ($p < 0,01$) по сравнению с контролем и в 1,2 раза ($p < 0,01$) по сравнению с пациентами с высоким нормальным давлением, что может отражать активность воспалительного процесса. Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у детей со стабильной формой был в 3,6 раза ($p < 0,001$) выше данных контрольной группы и в 3,2 раза ($p < 0,001$) по сравнению с результатами пациентов с высоким нормальным давлением. При воспалительных или иммунопатологических процессах в стенке сосудов при тяжелой форме гипертензии активно включается система противовоспалительных факторов, интенсивность которых зависит от тяжести артериальной гипертензии.

Таблица 2 - Зависимость иммунологических показателей от тяжести артериальной гипертензии

Показатели	Высокое нормальное давление, n-16	Лабильная форма гипертензии, n-15	p	Стабильная форма гипертензии, n-31	p
CD3+, %	48,00 [45,00; 49,00]	48,00 [41,00; 49,00]	>0,05	47,00 [41,00; 50,00]	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
CD4+, %	31,00 [30,00; 34,00]	30,00 [29,00; 31,00]	>0,05	30,00 [28,00; 34,00]	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
CD8+, %	18,00 [17,00; 18,00]	16,00 [14,00; 18,00]	<0,1	15,00 [13,00; 17,00]	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
CD4+/CD8+	1,87 [1,76; 2,12]	2,05 [1,67; 2,37]	>0,05	2,00 [1,78; 2,23]	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
CD16+, %	14,00 [13,00; 15,00]	13,00 [12,00; 15,00]	>0,05	12,00 [11,00; 14,00]	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,02$
CD22+, %	17,00 [9,00; 18,00]	16,00 [12,00; 18,00]	>0,05	18,00 [17,00; 20,00]	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$
Ig A, г/л	2,00 [1,90; 2,08]	2,40 [1,65; 2,60]	<0,05	2,60 [2,25; 2,90]	$p_1 < 0,002$ $p_2 > 0,05$
Ig M, г/л	1,90 [1,85; 2,20]	2,90 [2,10; 3,00]	>0,05	3,20 [2,90; 3,90]	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Ig G, г/л	10,90 [10,60; 11,60]	11,60 [10,80; 12,70]	>0,05	11,05 [10,80; 12,60]	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
ЦИК, ус. ед.	260,00 [110,00; 365,00]	210,00 [141,00; 335,00]	>0,05	297,00 [198,00; 437,00]	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
ИЛ-8, пг/мл	2,60 [2,25; 3,00]	4,00 [3,30; 5,00]	<0,001	3,20 [3,00; 3,40]	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,02$
ИЛ-10, пг/мл	4,10 [2,40; 5,40]	10,30 [7,30; 14,00]	<0,001	13,20 [13,00; 14,00]	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$

Примечания:
 p – достоверность различия между данными группы с лабильной формой гипертензии и высоким нормальным давлением;
 p_1 – достоверность различия между данными группы со стабильной формой гипертензии и высоким нормальным давлением;
 p_2 – достоверность различия между данными группы со стабильной и лабильной формой гипертензии.

Результаты корреляционного анализа показали положительную взаимозависимость между уровнем Ig M и ЦИК ($r=0,47$), отрицательную - между содержанием ИЛ-10 и уровнями CD3+ ($r=-0,30$), CD4+ ($r=-0,40$), CD8+ ($r=-0,42$), что подтверждает наличие связей между клеточным, гуморальным иммунитетом и интерлейкиновым профилем у больных с повышенным артериальным давлением.

Выводы

1. У больных с повышенным артериальным давлением установлено снижение уровней CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+ и активация синтеза Ig M, Ig A, ЦИК.
2. Иммунологический профиль зависит от тяжести

артериальной гипертензии. При стабильной форме гипертензии констатируется снижение уровней CD8+, CD16+, увеличение - CD22+, Ig A, Ig M, ЦИК по сравнению с высоким нормальным давлением.

3. Выявлено увеличение провоспалительного ИЛ-8 и противовоспалительного ИЛ-10, содержание которых повышалось с нарастанием тяжести артериальной гипертензии.

Литература

1. Дранник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей всех специальностей / Г. Н. Дранник // Киев: "Полиграф плюс". - 2010. - 552 с.
2. Контроль высокого артериального давления у детей и подростков: рекомендации Европейского общества гипертензии // Артериальная гипертензия. - 2009. - Т. 6, № 8. - С. 1719-1742.
3. Корнев, Н. М. Артериальная гипертензия подросткового возраста: распространенность, механизмы формирования, подходы к лечению / Н. М. Корнев, Л. Ф. Богмат, Е. М. Носова // Педиатрия, акушерство та гінекологія. - 2010. - №4 (72). - С. 68-69.
4. Майданник, В. Г. Первинна артеріальна гіпертензія у дітей і підлітків / В. Г. Майданник, В. Ф. Москаленко, М. М. Корнев. - Киев: 2006. - 389 с.
5. Майданник, В. Г. Діагностика та класифікація первинної артеріальної гіпертензії у дітей / В. Г. Майданник, М. М. Корнев, М. В. Хайтович // Педиатрія, акушерство та гінекологія. - 2006. - № 6. - С. 5-9.
6. Максимович, Н. А. Роль дисфункции эндотелия в формировании лабильной артериальной гипертензии у детей с расстройствами вегетативной нервной системы / Н. А. Максимович // Внутрішня медицина. - 2011. - № 2. - С. 50-55.
7. Нагорна, Н. В. Досвід використання енапу в лікуванні артеріальної гіпертензії у дітей / Н. В. Нагорна, О. В. Бордюкова, О. В. Пшенична // Педиатрія, акушерство та гінекологія. - 2010. - № 4 (72). - С. 109-110.
8. Первичная артериальная гипертензия в практике педиатра / Н. А. Коровина, О. А. Кузнецова, Т. М. Творогова [и др.] // Русский медицинский журнал. - 2007. - № 1. - С. 1-9.
9. Поширеність артеріальної гіпер- та гіпотензії серед школярів м. Києва / В. Г. Майданник, М. В. Хайтович, С. С. Суходольська [та ін.] // Таврический медико-биологический вестник. - 2008. - Т. 11, № 2. - С. 90.
10. Хайтович, М. В. Артеріальна гіпертензія у дітей і підлітків / М. В. Хайтович, О. О. Гордок, Р. В. Терлецький // Пдіатрія, акушерство та гінекологія. - 2006. - № 2. - С. 28-37.
11. A scientific statement from the American Heart Association Committee on Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism // Circulation. - 2007. - № 116. - P. 344-357.
12. Border, W. L. Diastolic filling abnormalities in children with essential hypertension / W. L. Border, T. R. Kimball, S. A. Witt // J. Pediatr. - 2007. - May, 150 (5). - P. 503-9.
13. Celermajer, D. S. Childhood risk factors for adult cardiovascular disease and primary prevention in childhood / D. S.

Celermajer, G. J. Ayer // Heart. - 2006. - V. 92.- P. 1701-1706.

№ 232. - P. 27-37.

14. Szasz, Th. A Comparison of Arteries and Veins in Oxidative Stress: Producers, Destroyers, Function and Disease / Th. Szasz, K. Thakali, G. D. Fink // Experimental Biology and Medicine. - 2007. -

15. Janeway, Ch. Immunobiology / Ch. Janeway, P. Travers, M. Shlomchik // New-York, Garland Science Publishing. - 2005. - 820 p.

IMMUNE SYSTEM CONDITION IN CHILDREN WITH ARTERIAL HYPERTENSION

G.A. Pavlyshyn, O.I. Slobodyan

State Higher Educational Establishment "I. Horbachevsky Ternopil State Medical University of the Ministry of Public Health of Ukraine", Ternopil, Ukraine

The purpose of this study was examination of immune status and plasma concentration of interleukin-8 and interleukin-10 in children with increased arterial blood pressure. 62 kids aged 11-17 years with increased arterial blood pressure were examined. The level of cytokines was investigated by ELISA; cell immunity was analyzed studying B- and T-lymphocytes subpopulations by plaque assay with erythrocytes; immunoglobulins content was determined by radial immunodiffusion test; concentration of circulatory immune complexes was studied by V. Haskova methodology. Decrease of the CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ levels and activation of the synthesis of the IgM, IgA and circulatory immune complexes were observed. Increased levels of the proinflammatory interleukin-8 and anti-inflammatory interleukin-10 were detected. Immune and interleukin states were dependent on the hypertension severity.

Key words: *immunity, cytokines, arterial hypertension, children.*

Адрес для корреспонденции: e-mail: galina_pavlishin@mail.ru

Поступила 15.01.2013