

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ – АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ОСТЕОАРТРОЗУ

Кондратюк В.Є., Бичков О.А., Бичкова Н.Г., Палієнко І.А.

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
kondratyuk-vital@mail.ru*

Рецензенти: проф. Курченко А.І., проф. Яременко О.Б.

Актуальність. Надзвичайно актуальною проблемою є застосування патогенетично обґрунтованої, безпечної антигіпертензивної терапії у хворих з поєднаною патологією, яка має передбачати вибір препарату, що володіє можливістю додаткового зниження ризику серцево-судинних ускладнень, зменшення вираженості ендотеліальної дисфункції у хворих з артеріальною гіпертензією.

Ціль роботи – покращення точності діагностики та ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з остеоартрозом з урахуванням клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювань.

Матеріали і методи. Було обстежено 129 хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з остеоартрозом (переважно гонартроз II рентгенологічної стадії), віком 42-75 (58,4±0,9) років. Хворі на артеріальну гіпертензію приймали антигіпертензивну терапію, яка включала інгібітор ангіотензин-перетворювального ферменту еналаприл у добовій дозі 10-20 мг у поєднанні з антагоністом кальцію амлодипіном в добовій дозі 10 мг. Терапія остеоартрозу включала застосування німесуліді по 100 мг 2 рази на добу (за потребою у разі вираженого больового синдрому) та повільно діючих симптоматичних препаратів (глюкозамін сульфат по 500 мг та хондроїтин сульфат по 500 мг, обидва двічі на добу) курсами по 1,5-2 місяці 2-3 рази на рік. Додатково до антигіпертензивної терапії після визначення ліпідного профілю крові пацієнтам призначали симвастатин по 20 мг 1 раз на добу.

Результати. В результаті проведених досліджень встановлено, що у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом, виявляються ознаки запального процесу, які зумовлені аутоімунним процесом в суглобах при остеоартрозі, про що свідчить підвищення вмісту в крові активованих субпопуляцій лімфоцитів, переважно CD95⁺, та аутоімунним процесом в ендотелії судин при артеріальній гіпертензії, про що свідчить підвищення вмісту в крові активованих субпопуляцій лімфоцитів, переважно CD54⁺. Визначені ранні прояви ендотеліальної дисфункції з боку імунної системи у хворих, якими є підвищення вмісту в крові активованих субпопуляцій лімфоцитів CD54⁺ та підвищення концентрації sICAM, що спричиняє посилення адгезивних властивостей ендотелію.

Висновки. Встановлено, що застосування лікувального комплексу (еналаприл, амлодипін, німесулід, глюкозамін сульфат, хондроїтин сульфат, симвастатин) має виражений протизапальний ефект, який призводить до часткового (при артеріальній гіпертензії II стадії) та повного (у хворих на артеріальну гіпертензію I стадії), поєднаних з остеоартрозом, відновлення імунологічних показників та зменшення аутоімунних порушень, що проявляється зниженням концентрації патогенних циркулюючих імунних комплексів, вмісту активованих субпопуляцій лімфоцитів та зростання фагоцитарної активності нейтрофілів відносно їх початкових значень.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, остеоартроз, запалення, клітинний та гуморальний імунітет, ендотеліальна дисфункція.

Актуальність. Одним із найпоширеніших захворювань у старшій віковій групі є остеоартроз (ОА), який зустрічається в нашій країні у понад 3 млн осіб [1]. У медичних публікаціях останніх років все частіше з'являються дані про те, що люди, які страждають на ОА, мають більш високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) і більш високий рівень загальної смертності порівняно з популяцією. Підвищена специфічна смертність при ОА головним чином реєструвалася в дослідженнях, що включали кардіоваскулярні та шлунково-кишкові захворювання. Більш високий рівень смертності в людей з ОА пояснюють зменшенням фізичної активності пацієнтів на фоні ураження суглобів нижніх кінцівок і наявністю коморбідних захворювань, у тому числі, обумовлених негативною

дією лікарських препаратів, спрямованих на симптоматичне лікування ОА [7, 9, 10, 11].

Під коморбідністю (поліморбідністю, мультиморбідністю) мають на увазі наявність двох та/або більше синдромів або захворювань у того самого пацієнта, патогенетично взаємопов'язаних між собою або співпадаючих за часом [7]. Встановлено, що ОА відноситься до хвороб з високою коморбідністю. Як правило, у хворого з ОА у віці старше 50 років одночасно співіснує більше 5 хвороб, і практично не зустрічаються особи з первинним ОА, що не мають супутніх соматичних захворювань. За існуючими даними, ОА найбільш часто поєднується з артеріальною гіпертензією (АГ) і іншими ССЗ – атеросклерозом, ішемічною хворобою серця, ожирінням, цукровим діабетом,

хронічними обструктивними захворюваннями легень, захворюваннями шлунково-кишкового тракту (ШКТ). ССЗ спостерігаються в більш, ніж в 50 % пацієнтів з ОА [2]. Аналіз публікацій в *Medline* показав, що сполучення ОА з АГ зустрічається в 48-65 % пацієнтів з ОА в популяції та у більше 65 % пацієнтів з ОА у віці старше 80 років, що потребують ендопротезування колінних суглобів [1, 4, 6].

Саме тому надзвичайно актуальною проблемою є застосування патогенетично обґрунтованої, безпечної антигіпертензивної терапії, що забезпечує адекватний контроль артеріального тиску (АТ) протягом доби у хворих з поєднаною патологією. Найважливіше значення набуває метаболічна безпека препаратів, що застосовуються для лікування АГ у даних хворих. Крім того, адекватна антигіпертензивна терапія має передбачати вибір препарату, що володіє можливістю додаткового зниження ризику серцево-судинних ускладнень, зменшення вираженості ендотеліальної дисфункції [4, 6].

Ціль роботи – покращення ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом, та точності діагностики з урахуванням клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювань.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В основу роботи покладено результати клінічних спостережень за хворими та даних лабораторного і імунологічного обстеження, які проводилися в ревматологічному, кардіологічному та терапевтичному відділеннях Київської міської клінічної лікарні № 3 на базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та лабораторії імунології НДІ Експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Для вирішення поставленої мети було обстежено 129 хворих на АГ у поєднанні з ОА (переважно гонартроз II рентгенологічної стадії та функціональною недостатністю суглобів I, II ступеня), віком від 42 до 75 років (середній вік – 58,4±0,9 років), з них 31,8 % чоловіків та 68,2 % жінок. Контрольну групу склали 35 здорових осіб, рандомізованих за віком та статтю. В дослідження були включені пацієнти з АГ I стадії – 53 хворих та II стадії – 76 хворих.

Діагноз АГ та її стадію встановлювали відповідно до Наказу № 436 від 03.07.2006 року та Наказу № 384 від 24.05.2012 року [5]. Ступінь підвищення АТ, рівень ризику розвитку серцево-судинних ускладнень встановлювали згідно з рекомендаціями Асоціації кардіологів України 2008 та 2010 років [8]. Діагноз ОА виставлявся у відповідності до діагностичних критеріїв Асоціації ревматологів

України та Наказу № 676 від 12.10.2006 р. [3].

Імунологічне обстеження проводилося на 1-2 день від моменту госпіталізації та через 6 місяців і включало в себе проведення тестів I та II рівнів, згідно до вимог Меморандуму ВООЗ. Визначення фенотипу лімфоїдних клітин проводилося непрямим імуофлюоресцентним методом з використанням моноклональних антитіл виробництва ЗАТ «Сорбент-сервіс» (Москва, Росія) проти антигенів лімфоцитів CD 3, CD 4, CD 8, CD 16, CD 22, CD 25, CD 54, CD 95 та HLA-DR і кінцевим підрахунком на люмінесцентному мікроскопі «Люам ІЗ», 200 клітин кожного фенотипу.

Функціональну активність Т-лімфоцитів вивчали морфологічним методом шляхом визначення проліферативної активності лімфоцитів у реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) з мітогеном фітогемагглютиніном (ФГА) фірми «Wellcome Burroughs». Фагоцитарну активність нейтрофілів оцінювали за ступенем поглинання часток латексу із обчисленням фагоцитарного індексу Гамбурга та фагоцитарного числа Райта.

Концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в сироватці крові визначали методом преципітації в розчині поліетиленгліколю (ПЕГ-6000) на мікроспектрофотометрі «Specol-21» (Німеччина) при довжині хвилі 450 нм. При цьому на основі диференційованої преципітації в 2,5 %, 3,5 % та 7,0 % розчині ПЕГ-6000 виділяли фракції ЦІК з різною молекулярною масою – великомолекулярні (> 19S), середньо- (11-19S) та дрібномолекулярні (< 11S) ЦІК, причому дві останні фракції ЦІК виявляли високі патогенні властивості.

Хворі на АГ приймали антигіпертензивну терапію, яка включала інгібітор ангіотензин-перетворювального ферменту (ІАПФ) еналаприл у добовій дозі 10-20 мг у поєднанні з антагоністом кальцію амлодипіном в добовій дозі 10 мг. Через 3 місяці регулярного прийому антигіпертензивних препаратів проводилося повторне добове монітування АТ. Протягом цього часу контроль ефективності терапії, наявності побічних ефектів здійснювався при щомісячних візитах пацієнтів. Терапія ОА включала застосування симптом-модифікуючого нестероїдного протизапального препарату (німесулід по 100 мг 2 рази на добу; найбільший термін терапії не перевищував 2 тижні з метою запобігання гастро-нефро-та гематотоксичності) – за потребою у разі вираженого больового синдрому, та структурно-модифікуючого повільно діючого симптоматичного препарату (глюкозаміну сульфат по 500 мг або хондроїтину сульфат по 500 мг двічі на добу) курсами по 2 місяці 2-3 рази на рік. Додатково до антигіпертензивної терапії після визначення ліпідного профілю крові пацієнтам призначали симвастатин по 20 мг 1 раз на добу після вечери.

Таблиця 1

Стан клітинної ланки імунної системи у хворих на артеріальну гіпертензію I стадії у поєднанні з остеопорозом на фоні комплексної терапії

| Імунологічні показники | Хворі на АГ з ОА (n=53) | | Контрольна група (n=35) (M±m) |
|------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| | До лікування (M±m) | Після лікування (M±m) | |
| Лейкоцити, · 10 ⁹ /л | 4,16 ± 0,19 * | 5,21 ± 0,23 * # | 7,76 ± 0,82 |
| Лімфоцити, % | 56,20 ± 2,15 * | 33,15 ± 1,61 # | 31,64 ± 3,90 |
| CD3 ⁺ лімфоцити, % | 49,30 ± 1,17 * | 58,71 ± 2,39 # | 65,85 ± 7,20 |
| CD4 ⁺ лімфоцити, % | 42,12 ± 1,49 * | 33,18 ± 1,56 # | 33,23 ± 3,90 |
| CD8 ⁺ лімфоцити, % | 16,70 ± 0,94 * | 19,74 ± 0,93 # | 21,50 ± 2,01 |
| CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | 2,52 ± 0,09 * | 1,68 ± 0,08 # | 1,81 ± 0,19 |
| CD22 ⁺ лімфоцити,% | 42,40 ± 1,47 * | 26,11 ± 1,29 # | 24,03 ± 1,50 |
| CD16 ⁺ лімфоцити,% | 16,80 ± 0,83 | 15,92 ± 0,80 | 18,90 ± 2,30 |
| CD25 ⁺ лімфоцити,% | 16,80 ± 1,06 | 12,95 ± 0,47 # | 13,80 ± 1,12 |
| HLA-DR ⁺ лімфоцити,% | 15,75 ± 1,08 * | 11,87 ± 0,46 # | 12,30 ± 1,27 |
| CD95 ⁺ лімфоцити,% | 8,53 ± 0,41 * | 3,52 ± 0,19 * # | 3,04 ± 0,02 |
| CD54 ⁺ лімфоцити,% | 21,50 ± 1,09 * | 16,80 ± 1,21 * # | 11,07 ± 1,15 |

Примітки до таблиць 1-6: n – кількість хворих;

* - вірогідність різниці показника з контрольною групою на рівні $p < 0,05$;

- вірогідність різниці показника між групами хворих на рівні $p < 0,05$.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету прикладних програм Microsoft XP "Excel", а також за допомогою стандартної версії Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Імунологічне обстеження хворих на АГ із супутнім ОА виявило порушення в системі імунітету, які залежали як від стадії АГ, так і від її поєднання із ОА. Повторне дослідження імунного статусу хворих, проведене через 6 місяців постійної терапії, показало відновлення змінених імунологічних показників, проте деякі з них виходили за референтні значення контрольної групи (табл.1).

Зокрема, виявлено вірогідне зменшення відносної кількості лімфоцитів на 41,01 %, що достовірно не відрізнялось від даних у здорових осіб ($p < 0,05$). Відносна кількість CD3⁺лімфоцитів в динаміці лікування зросла на 19,09 % ($p < 0,05$) до значення, яке було менше норми на 10,84 %. В динаміці лікування відбулася нормалізація імунорегуляторного індексу за рахунок його зниження на 33,34 % до значення $1,68 \pm 0,08$, яке не мало достовірних відмінностей від даних контрольної групи ($p > 0,1$), за рахунок зменшення відносного вмісту CD4⁺ лімфоцитів на 21,23 % ($p < 0,05$) та підвищення відносної кількості CD8⁺ лімфоцитів на 18,2 % ($p < 0,05$).

Процентний вміст CD22⁺лімфоцитів вірогідно зменшився на 38,42 % ($p < 0,05$) до значень контрольної групи. Відносна кількість натуральних

кілерних клітин (NK-клітин) в динаміці лікування не мала вірогідних відмінностей від показників у здорових осіб ($p > 0,1$). Нами встановлено вірогідне зменшення в процесі лікування відносної кількості активованих лімфоцитів, які експресують α -ланцюг рецептора ІЛ-2 (CD25⁺лімфоцити), на 22,92 % ($p < 0,05$), до рівня здорових осіб. В динаміці лікування також відбулося зменшення активованих Т- та В-лімфоцитів із пізнім маркером активації (HLA-DR⁺) на 24,63 % ($p < 0,05$). Відносний вміст активованих лімфоцитів, які експресують молекулу адгезії *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), знизився на 21,86 % ($p < 0,05$), проте перевищував аналогічний показник контрольної групи на 51,8 % ($p < 0,05$). За рахунок вірогідного зменшення сироваткової концентрації фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α), який чинить проапоптичний вплив, вміст активованих лімфоцитів CD95⁺ (експресують FAS-рецептор), вірогідно зменшився до $3,52 \pm 0,58$ %, хоча він і був вище норми на 15,79 %. Позитивний вплив лікування виявлено не тільки на кількісний склад основних та активованих популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, але й на їх функціональну активність. Результати представлені в таблиці 2.

Функціональна активність Т-лімфоцитів залишалася збереженою в динаміці лікування, оскільки її відносна кількість підвищилася на 10,03 % до рівня здорових осіб. Спонтанна проліферативна активність Т-лімфоцитів вірогідно зменшилася на 46,79 % ($p < 0,05$) до значення, яке все ще на 50,57 % перевищувало дані здорових осіб.

Фагоцитарна активність нейтрофілів

Таблиця 2

Динаміка показників функціональної активності ІКК на фоні лікування у хворих на артеріальну гіпертензію I стадії у поєднанні з остеоартрозом

| Імунологічні показники | Хворі на АГ з ОА (n=53) | | Контрольна група (n=35) (M±m) |
|------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| | До лікування (M±m) | Після лікування (M±m) | |
| РБТЛ з ФГА, % | 71,30 ± 2,39 | 78,45 ± 1,29 # | 80,0 ± 8,70 |
| Спонтанна РБТЛ, % | 4,98 ± 0,18 * | 2,65 ± 0,12 * # | 1,76 ± 0,06 |
| Фагоцитарний індекс, % | 54,33 ± 0,97 * | 65,74 ± 1,48 # | 69,80 ± 7,20 |
| Фагоцитарне число | 5,28 ± 0,23 | 6,19 ± 0,19 # | 6,50 ± 0,60 |

Примітка: РБТЛ з ФГА – реакція бластної трансформації лімфоцитів з фітогемаглютиніном

(фагоцитарне число та фагоцитарний індекс) в динаміці лікування зросли на 17,23 % ($p < 0,05$) та 21,0 % ($p < 0,05$), практично до рівня показників контрольної групи, не досягаючи їх рівня відповідно на 4,77 % та 5,82 %.

Функціональна активність В-лімфоцитів, яка визначалася за сироватковою концентрацією основних класів імуноглобулінів, вірогідно зросла (табл. 3).

Рівень IgG підвищився на 31,32 %, IgM – на 26,88 % – до значень, які достовірно не відрізнялись від даних контрольної групи. Рівень IgA підвищився на 28,23 % до значення, яке було нижче норми на 21,3 % ($p < 0,05$) (табл.3.).

Вірогідне покращення показників клітинної ланки імунної системи, значне зниження кількості активованих лімфоцитів із раннім та пізнім маркерами активації, а також тих, які експресують молекулу адгезії, підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів у хворих із АГ I стадії із ОА сприяли достовірній нормалізації концентрації ЦІК: вміст ЦІК великого розміру зріс в 2,46 рази ($p < 0,05$) до рівня здорових осіб, концентрація ЦІК малого розміру зменшилася на 53,43 % ($p < 0,05$) до значення, яке все-таки було вищим, ніж в контрольній групі, на 76,9 %, а середньомолекулярних ЦІК – знизилася на 32,94 % ($p < 0,05$), проте їх рівень теж був вищим, ніж у здорових осіб, на 30,7 % ($p < 0,05$).

Результати обстеження показників клітинної ланки імунної системи хворих на АГ II стадії із супутнім ОА, проведене після курсу лікування через 6 місяців, наведено в таблиці 4.

Аналізуючи показники імунної системи, отримані при повторному імунологічному обстеженні у хворих на АГ II стадії із ОА, встановлено підвищення кількості лейкоцитів на 23,72 % до значення, яке було менше норми на 23,4 % ($p < 0,05$).

Відносна кількість лімфоцитів достовірно зменшилася на 20,88 %, проте їх рівень на 28,73 % перевищував аналогічний показник у здорових осіб ($p < 0,05$).

Відносна кількість CD3⁺лімфоцитів зросла на 11,7 %, проте все-таки була нижче на 11,3 % від рівня здорових осіб. В динаміці лікування спостерігалось зниження відносної кількості CD4⁺лімфоцитів на 9,4 %, при зростанні відносного вмісту CD8⁺лімфоцитів на 35,3 % до значень, які були менше нормативних на 11,77 %. В результаті даних змін відбулась нормалізація імунорегуляторного індексу до значення 1,83±0,09.

Процентний вміст CD22⁺лімфоцитів вірогідно зменшився на 23,54 % ($p < 0,05$), проте їх вміст все ще перевищував дані контрольної групи на 25,05 % ($p < 0,05$). Відносна кількість натуральних кілерних клітин в динаміці лікування недостовірно зросла, проте не досягала показників у здорових осіб, відповідно на 5,6 %.

В ході лікування встановлено вірогідне зменшення відносної кількості активованих лімфоцитів, які експресують α -ланцюг рецептора ІЛ-2 (CD25⁺лімфоцити), на 45,5 % до значень, які не досягали рівня здорових осіб на 15,7 % ($p < 0,05$). Відсоткова кількість HLA-DR⁺ лімфоцитів через 6 місяців теж вірогідно знизилась на 31,25 % до зна-

Таблиця 3

Стан гуморального імунітету у хворих на артеріальну гіпертензію I стадії у поєднанні із остеоартрозом в динаміці лікування

| Імунологічні показники | Хворі на АГ з ОА (n=53) | | Контрольна група (n=35) (M±m) |
|------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| | До лікування (M±m) | Після лікування (M±m) | |
| Ig G, г/л | 10,09 ± 0,71 * | 13,25 ± 0,46 ** | 13,80 ± 1,45 |
| Ig A, г/л | 1,24 ± 0,06 * | 1,59 ± 0,11 * # | 2,02 ± 0,24 |
| Ig M, г/л | 0,93 ± 0,05 * | 1,18 ± 0,07 # | 1,29 ± 0,13 |
| ЦІК великого розміру (>19 S), ум.од. | 20,20 ± 0,83 * | 49,81 ± 1,14 # | 51,70 ± 3,17 |
| ЦІК середнього розміру (11-19 S), ум.од. | 67,30 ± 2,53 * | 45,13 ± 2,27 * # | 34,54 ± 2,02 |
| ЦІК малого розміру (<11 S), ум.од. | 41,55 ± 2,03 * | 19,35 ± 1,02 * # | 10,94 ± 1,13 |

Таблиця 4

Стан клітинної ланки імунної системи у хворих на артеріальну гіпертензію II стадії у поєднанні з остеоартрозом в динаміці лікування

| Імунологічні показники | Хворі на АГ з ОА (n=76) | | Контрольна група (n=35) (M±m) |
|------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| | До лікування (M±m) | Після лікування (M±m) | |
| Лейкоцити, · 10 ⁹ /л | 4,68 ± 0,25 * | 5,79 ± 0,46 * # | 7,76 ± 0,82 |
| Лімфоцити, % | 51,48 ± 2,05 * | 40,73 ± 1,21 * # | 31,64 ± 3,90 |
| CD3 ⁺ лімфоцити, % | 52,31 ± 1,29 * | 58,43 ± 1,37 # | 65,85 ± 7,20 |
| CD4 ⁺ лімфоцити, % | 38,10 ± 1,25 | 34,51 ± 1,14 # | 33,23 ± 3,90 |
| CD8 ⁺ лімфоцити, % | 14,02 ± 0,57 * | 18,97 ± 0,74 # | 21,50 ± 2,01 |
| CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | 2,72 ± 0,12 * | 1,83 ± 0,09 # | 1,81 ± 0,19 |
| CD22 ⁺ лімфоцити,% | 39,30 ± 1,24 * | 30,05 ± 1,07 * # | 24,03 ± 1,50 |
| CD16 ⁺ лімфоцити,% | 15,64 ± 0,71 | 17,84 ± 0,81 | 18,90 ± 2,30 |
| CD25 ⁺ лімфоцити,% | 21,35 ± 0,75 * | 11,64 ± 0,59 # | 13,80 ± 1,12 |
| HLA-DR ⁺ лімфоцити,% | 22,53 ± 1,03 * | 15,49 ± 0,86 * # | 12,30 ± 1,27 |
| CD95 ⁺ лімфоцити,% | 15,96 ± 0,78 * | 7,21 ± 0,08 * # | 3,04 ± 0,02 |
| CD54 ⁺ лімфоцити,% | 26,82 ± 1,47 * | 18,41 ± 1,03 * # | 11,07 ± 1,15 |

чень, які перевищували дані контрольної групи на 25,9 % (p<0,05). Відносний вміст активованих CD54⁺лімфоцитів, які експресують молекулу адгезії ICAM-1, вірогідно зменшився на 31,4 % до значень, які перевищували аналогічні показники у здорових осіб на 66,31 % (p<0,05). За рахунок вірогідного зменшення сироваткової концентрації ФНП-α, який чинить проапоптотичний вплив, відносний вміст активованих лімфоцитів CD95⁺ вірогідно зменшився на 54,8 %, проте їх рівень все ще перевищував дані контрольної групи в 2,37 рази (p<0,05).

Зміни функціональної активності Т-лімфоцитів та фагоцитарної активності нейтрофілів в динаміці лікування представлені в таблиці 5.

Стимульована ФГА функціональна активність Т-лімфоцитів недостовірно підвищилася на 9,4% до значень, що не відрізнялись від показників контрольної групи (p>0,1). Відносні значення спонтанної проліферативної активності вірогідно зменшилася на 39,0 % (p<0,05), проте перевищували дані здорових осіб на 71,6 %. Фагоцитарна активність нейтрофілів (фагоцитарне число та фагоцитарний індекс) в динаміці комплексної терапії достовірно зросли на 31,5 % та 23,1 %, відповідно, проте залишалися нижчими від показників контрольної групи на 12,0 % та 13,3 % (табл. 5).

Поряд зі змінами в клітинній ланці імунної системи в динаміці лікування спостерігалися зміни і в її гуморальній ланці (табл. 6).

Дослідження рівня сироваткових IgG, IgA, IgM в динаміці лікування показало зростання їх вмісту: IgG – на 19,94 % та IgM – на 25,6 % до значень, що достовірно не відрізнялись від даних у здорових осіб. Після проведеного лікування рівень IgA зріс на 18,6 %, проте не досягав значень контрольної групи на 33,7 % (p<0,05).

Дослідження рівня ЦІК, як одного із важливих показників ефективності лікування, показало вірогідне зменшення в сироватці крові патогенних ЦІК середнього розміру на 29,2 % (p<0,05), а малого розміру – на 52,2 % до значень, які все ще перевищували дані у здорових осіб на 48,4 % та у 2,26 рази відповідно (p<0,05). При цьому достовірно зросла концентрація ЦІК великого розміру у 2,06 рази до значення, яке все ще було нижче норми на 31,5 % (p<0,05).

Проведені дослідження показали, що, на відміну від хворих на АГ I стадії із ОА, у пацієнтів із АГ II стадії навіть через 6 місяців не вдалося досягти значень контрольної групи за рахунок підвищеного вмісту у сироватці крові ЦІК середнього та малого

Таблиця 5

Динаміка показників функціональної активності ІКК на фоні лікування у хворих на артеріальну гіпертензію II стадії у поєднанні з остеоартрозом

| Імунологічні показники | Хворі на АГ з ОА (n=76) | | Контрольна група (n=35) (M±m) |
|------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| | До лікування (M±m) | Після лікування (M±m) | |
| РБТЛ з ФГА, % | 70,32 ± 1,85 * | 76,91 ± 3,15 | 80,0 ± 8,70 |
| Спонтанна РБТЛ, % | 4,95 ± 0,17 * | 3,02 ± 0,14 * # | 1,76 ± 0,06 |
| Фагоцитарний індекс, % | 49,17 ± 1,45 * | 60,53 ± 2,65 # | 69,80 ± 7,20 |
| Фагоцитарне число | 4,35 ± 0,12 * | 5,72 ± 0,23 # | 6,50 ± 0,60 |

Стан гуморального імунітету у хворих на артеріальну гіпертензію II стадії у поєднанні із остеоартрозом на фоні комплексного лікування

| Імунологічні показники | Хворі на АГ з ОА (n=76) | | Контрольна група (n=35) (M±m) |
|------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| | До лікування (M±m) | Після лікування (M±m) | |
| Ig G, г/л | 10,23 ± 0,26 * | 12,27 ± 0,31 # | 13,80 ± 1,45 |
| Ig A, г/л | 1,13 ± 0,05 * | 1,34 ± 0,07 * # | 2,02 ± 0,24 |
| Ig M, г/л | 0,92 ± 0,03 * | 0,96 ± 0,05 * | 1,29 ± 0,13 |
| ЦІК великого розміру (>19 S), ум.од. | 17,65 ± 0,52 * | 35,41 ± 1,28 * # | 51,70 ± 3,17 |
| ЦІК середнього розміру (11-19 S), ум.од. | 72,40 ± 2,61 * | 51,26 ± 2,31 * # | 34,54 ± 2,02 |
| ЦІК малого розміру (<11 S), ум.од. | 51,76 ± 1,72 * | 24,73 ± 1,21 * # | 10,94 ± 1,13 |

розміру, при зниженому – великого, що може бути пов'язане зі зниженими показниками фагоцитарної активності нейтрофілів та більш глибокими порушеннями в клітинній та гуморальній ланках імунної системи.

ВИСНОВКИ

1. Для хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом, характерні ознаки запального процесу внаслідок поєднання аутоімунних процесів у суглобах, про що свідчить підвищення вмісту в крові активованих субпопуляцій лімфоцитів, переважно CD95+, та в ендотелії судин, що підтверджується підвищенням вмісту в крові активованих субпопуляцій лімфоцитів, переважно CD54+.

2. У хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом, підвищення вмісту в крові активованих субпопуляцій лімфоцитів CD54+, які експресують молекулу міжклітинної адгезії ICAM-1, стимулюють посилення адгезивних властивостей ендотелію, можна вважати маркерами ендотеліальної дисфункції.

3. Комплексне використання антигіпертензивних, швидко- та повільнодіючих симптоматичних і ліпідзнижувальних препаратів демонструє виражену протизапальну дію, яка при артеріальній гіпертензії, поєднаній з остеоартрозом, призводить до часткового (при гіпертензії II стадії) та повного (при гіпертензії I стадії) відновлення імунологічних показників та зменшення аутоімунних порушень, що проявляється зниженням рівня прозапальних цитокінів, концентрації патогенних циркулюючих імунних комплексів, вмісту активованих субпопуляцій лімфоцитів та зростанням фагоцитарної активності нейтрофілів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В.М. Остеоартроз. Практична настанова. 3-тє вид., доп., зі змінами [Текст] / В.М. Коваленко, О.П. Борткевич // К.: Моріон, 2010. – 607 с.
2. Мазуров В.И. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии [Текст] / В.И. Мазуров, С.В. Столов, О.А. Воробьева [и др.] // Мед. акад. журн. – 2009. – Т. 9, № 1. – С. 59-64.
3. Наказ МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія» [Текст].
4. Настанова з артеріальної гіпертензії [Текст] / В.М. Коваленко, Ю.М. Сіренко, І.М.Горбась [та ін.]; за ред. В.М. Коваленка, Є.П. Свіщенко, Ю.М. Сіренка // К.: МОРИОН, 2010. – 491 с.
5. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» [Текст]. – Київ, 2012. – 107 с.
6. Особенности показателей системного воспаления у пациентов с артериальной гипертонией [Текст] / Л.М. Василец, Н.Е. Григориади, Р.Н. Гордийчук [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – С. 22-28.
7. Остеоартроз как фактор риска кардиоваскулярных катастроф [Текст] / О.И. Мендель, А.В. Наумов, Л.И. Алексеева [и др.] // Український ревматологічний журнал. – 2010. – № 3 (41). – С. 68-73.
8. Пересмотр Европейских рекомендаций по ведению артериальной гипертонии: документ рабочей группы Европейского общества гипертонии [Текст] / Донецк: Заславский, 2010. – 80 с.
9. Шуба Н.М. Пути оптимизации терапии остеоартроза нестероидными противовоспалительными препаратами: в центре внимания влияние на

- метаболизм хряща [Текст] / Н.М. Шуба // Здоров'я України. – 2009. – № 17 (222). – С. 40-43.
10. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis [Electronic resource] / A.J. Hall, B. Stubbs, M.A. Mamas [et. al] // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2015. – No. 13. – P.24-27.
11. High prevalence of cardiovascular co-morbidities in patients with symptomatic knee or hand osteoarthritis [Text] / Calvet J., Orellana C., Larrosa M. [et. al] // Scand. J. Rheumatol. – 2015. – Vol. 27. – P.1-4.

Отримано 14.12.15

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ – АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ОСТЕОАРТРОЗА

Кондратюк В.Е., Бичков О.А., Бичкова Н.Г., Палиенко И.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Актуальной проблемой является применение патогенетически обоснованной, безопасной антигипертензивной терапии у больных с сочетанной патологией, которая должна предусматривать выбор препарата, обладающего возможностью дополнительного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, уменьшения выраженности эндотелиальной дисфункции у больных с артериальной гипертензией.

Цель работы – улучшение точности диагностики и эффективности лечения больных артериальной гипертензией в сочетании с остеоартрозом с учетом клинико-иммунологических особенностей течения заболеваний.

Материалы и методы. Было обследовано 129 больных артериальной гипертензией в сочетании с остеоартрозом (преимущественно гонартроз II рентгенологической стадии), в возрасте 42-75 (58,4±0,9) лет. Больные артериальной гипертензией принимали антигипертензивную терапию, которая включала ингибитор ангиотензин-превращающего фермента эналаприл в суточной дозе 10-20 мг в сочетании с антагонистом кальция амлодипином в суточной дозе 10 мг. Терапия остеоартроза включала применение нимесулида по 100 мг 2 раза в сутки (при необходимости в случае выраженного болевого синдрома) и медленно действующих симптоматических препаратов (глюкозами сульфат по 500 мг и хондроитин сульфат по 500 мг, оба дважды в день) курсами по 1,5-2 месяца 2-3 раза в год. Дополнительно к антигипертензивной терапии после определения липидного профиля крови пациентам назначали симвастатин по 20 мг 1 раз в сутки.

Результаты. В результате проведенных исследований установлено, что у больных артериальной гипертензией с сопутствующим остеоартрозом выявляются признаки воспалительного процесса, обусловленные аутоиммунным процессом в суставах при остеоартрозе, о чем свидетельствует повышение содержания в крови активированных субпопуляций лимфоцитов, преимущественно CD95⁺, и аутоиммунным процессом в эндотелии сосудов при артериальной гипертензии, о чем свидетельствует повышение содержания в крови активированных субпопуляций лимфоцитов, преимущественно CD54⁺. Определены ранние признаки эндотелиальной дисфункции со стороны иммунной системы у больных, которыми являются повышение содержания в крови активированных субпопуляций лимфоцитов CD54⁺ и повышение концентрации sICAM, что приводит к усилению адгезивных свойств эндотелия.

Выводы. Применение комплексного подхода к терапии (эналаприл, амлодипин, нимесулид, глюкозамин сульфат, хондроитин сульфат, симвастатин) имеет выраженный противовоспалительный эффект, который приводит к частичному (при артериальной гипертензии II стадии) и полному (у больных артериальной гипертензией I стадии), в сочетании с остеоартрозом, восстановлению иммунологических показателей и уменьшению аутоиммунных нарушений, что проявляется снижением концентрации патогенных циркулирующих иммунных комплексов, содержания активированных субпопуляций лимфоцитов и увеличением фагоцитарной активности нейтрофилов относительно исходных значений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, остеоартроз, воспаление, клеточный и гуморальный иммунитет, эндотелиальная дисфункция.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF THE COURSE AND TREATMENT OF COMORBID DISEASES – ARTERIAL HYPERTENSION AND OSTEOARTHRITIS

Kondratiuk V.E., Bychkov O.A., Bychkova N.G., Palienko I.A.

A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Actuality. Today there is an important problem of pathogenetic reasonable use of safe antihypertensive therapy in patients with comorbidity, which should include the choice of drug, which has the additional ability to reduce the risk of cardiovascular complications, reduce the severity of endothelial dysfunction in patients with hypertension.

Aim: to improve the accuracy of diagnosis and effectiveness of treatment of patients with arterial hypertension combined with osteoarthritis on the basis of clinical and immunological features of diseases course.

Material and methods. To address this goal were examined 129 hypertensive patients with osteoarthritis (mainly radiologic knee joint osteoarthrosis stage II), aged 42-75 ($58,4 \pm 0,9$) years. Antihypertensive therapy included angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril in a daily dose of 10-20 mg in combination with a calcium antagonist amlodipine in a daily dose of 10 mg. Osteoarthritis therapy included the use of nimesulide 100 mg two times a day and chondroprotectors (glucosamine, chondroitin sulfate) rates of 1,5-2 months, 2-3 times a year. In addition to antihypertensive therapy after determining the blood lipid profile in patients administered simvastatin 20 mg 1 time a day.

Results. It was found that patients with hypertension, combined with osteoarthritis, revealed signs of inflammation, which caused by autoimmune process in joints in osteoarthritis, as evidenced by the increase in blood activated subpopulations of lymphocytes – mostly CD95⁺, and autoimmune process in vascular endothelium in hypertension, as evidenced by the increase in blood lymphocyte activated subpopulations – preferably CD54⁺. There were identified early manifestations of endothelial dysfunction in patients, which are the increase in blood lymphocyte subpopulations activated CD54⁺ and increasing concentrations of sICAM, causing endothelial adhesive properties.

Conclusion. It was established that the use of medical complex (enalapril, amlodipine, nimesulide, glucosamin sulphat, chondroitin sulphat, simvastatin) has a pronounced anti-inflammatory effect, which leads to partial at arterial hypertension II stage and full in patients with arterial hypertension I stage, combined with osteoarthritis, restoration of immunological parameters and reduce autoimmune disorders, that shown by decrease in the concentration of pathogenic circulating immune complexes, lymphocyte activated subpopulations content and increased phagocytic activity of neutrophils relative to their original values.

Keywords: arterial hypertension, osteoarthritis, inflammation, cellular and humoral immunity, endothelial dysfunction.