

УДК 616.52.14-003.52.74
© Лісова Г.В., 2012

СТАН МАКРОФАГАЛЬНОЇ ФАГОЦИТУЮЧОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ В ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Лісова Г.В.

Харківський національний медичний університет

Вступ. Згідно з результатами сучасних клініко-епідеміологічних досліджень, хронічний гломерулонефрит (ХГН) є вельми поширеною хронічною хворобою нирок [9, 11, 14]. Відомо, що хронічні захворювання нирок, в тому числі ХГН, асоціюється з надзвичайно високим ризиком розвитку серцево-судинної патології [4, 18, 20, 21, 23-25]. Клінічний досвід свідчить, що ХГН нерідко перебігає на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС) [6, 7, 15, 22]. Високу частоту поєднання ХГН і серцево-судинних захворювань пов'язують із спільними факторами ризику, такими як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет і літній вік хворих [2, 3, 5, 23]. Актуальність цієї проблеми з кожним роком підвищується через збільшення числа пацієнтів з коморбідністю ІХС та хронічної патології сечовивідної системи [4, 11, 20-22, 23-25].

Численні дані указують на те, що при ХГН спостерігаються як кількісні, так і функціональні імунологічні порушення [1, 8, 19]. Зокрема на сьогодні показано, що в патогенезі ХГН, як на початкових стадіях ураження нирок, так і на стадіях розвитку і прогресування склерозу має принципове значення моноцитарна інфільтрація та зміни продукції цитокінів (ЦК) [26]. Моноцити є основними елементами запалення та імунних реакцій і опосередковують такі важливі функції як фагоцитоз, запалення, презентацію антигенів та продукцію ЦК [8, 17]. В той же час моноцити відповідають за кліренс ліпідів, формування пінистих клітин, секрецію прозапальних ЦК та інших ефекторів, які безпосередньо впливають на розвиток та прогресування серцево-судинних (атеросклеротичних) ускладнень [8, 16].

В той же час у літературі, що доступна, практично відсутні дані щодо вивчення імунного статусу хворих на ХГН, сполучений з ІХС, зокрема функціонального стану макрофагальної фагоцитуючої системи макрофагів (МФС) при даній коморбідній патології. Тому ми вважали доцільним проаналізувати особливості функціонального стану МФС у хворих на ХГН, поєднаний з ІХС, виходячи з фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ) периферичної крові пацієнтів [8, 13].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана в рамках науково-дослідної роботи "Виявити особливості розвитку атеросклерозу у хворих на хронічний гломеруло- та піелонефрит з урахуванням функціонально-морфологічних чинників ендотелію і розробити методи їх лікування та профі-

лактики ускладнень" (№ держреєстрації 0109U001126) відділу нефрології ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» та в рамках науково-дослідної роботи «Розробити персоналізовану корекцію артеріальної гіпертензії з інсулінорезистентністю на основі молекулярно-генетичного аналізу поліморфізму генів ATIR та PARG» (№ держреєстрації 0110U001818) кафедри внутрішньої медицини та клінічної фармакології № 1 ХНМУ.

Метою роботи було вивчення функціонального стану МФС у хворих на ХГН, поєднаний з ІХС, виходячи з показників ФАМ, у динаміці загальноприйнятого лікування.

Матеріали і методи. Обстежено 62 хворих на ХГН в поєднанні з ІХС у віці від 36 до 62 років, з них 27 чоловіків та 35 жінок, середній вік становив $(48,3 \pm 0,9)$ роки. Діагноз ХГН встановлювали згідно міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10). Діагноз ІХС було встановлено відповідно до класифікації, затвердженій у 2001 році VI Національним Конгресом кардіологів і включеної до МКБ 10. Тривалість ХГН за даними анамнезу у даній групі коливалась від 4 до 23 років, ІХС – 3-10 років. Усі хворі, що знаходилися під наглядом, отримували загальноприйнятту терапію, виходячи з діагнозу та стадії хвороби [12]. Пацієнти з хронічним піелонефритом, ендокринною патологією, гематологічними, інфекційними, онкологічними захворюваннями, цукровим діабетом були вилучені з дослідження.

У діагностичному процесі використовували стандартні методи опитування й обстеження хворих, з урахуванням скарг хворого, анамнезу захворювання та даних об'єктивного обстеження. Проводили вимірювання артеріального тиску, визначали рівень протеїнурії, концентрацію креатиніну, розраховували швидкість клубочкової фільтрації за формулою Кокрофта-Голта.

Усі хворі дотримувались дієти та приймали препарати у дозах, що забезпечували компенсацію або субкомпенсацію артеріального тиску та достатню кількість препаратів для профілактики приступів стенокардії.

Для реалізації мети дослідження поряд із загальноприйнятим обстеженням всім хворим здійснювали імунологічне дослідження, спрямоване на аналіз функціонального стану МФС [8]. При цьому для оцінки спроможностей макрофагальної/моноцитарної ланки імунної відповіді застосовували метод ФАМ периферичної крові, як найбільш придатний для проведення досліджень у клінічній практиці. Використовували

чашковий метод вивчення ФАМ [13] з аналізом наступних фагоцитарних показників: фагоцитарного індексу (ФІ), фагоцитарного числа (ФЧ), індексу атракції (ІА) та індексу перетравлення (ІП). При цьому вважали, що ФІ – це кількість фагоцитуючих моноцитів на 100 моноцитів, виділених із периферичної крові хворого (у %), ФЧ – це середня кількість мікробних тіл, поглинутих 1 моноцитом, що фагоцитуює, ІА – кількість мікробів, що знаходиться у фазі прилипання (адгезії) до 1 моноцита (середній показник, у %), та ІП – кількість мікробів у фазі перетравлення на 100 моноцитів [8, 13]. В якості об'єкту фагоцитозу використовували живу добову культуру тест-штаму *Staph. aureus* (штам 505). Дослідження показників ФАМ здійснювали до та після завершення загальноприйнятого лікування.

Статистичну обробку результатів здійснювали на персокомп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz методом одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof та Statistica 5.5) [10].

Отримані результати та їх обговорення.

До початку лікування хворі на ХГН на тлі ІХС пред'являли скарги на одутлість обличчя, часте

нічне сечовипускання, болі в ділянці серця при фізичному навантаженні, задишку, набряки кінцівок, слабкість, підвищена стомлюваність, головний біль. При об'єктивному обстеженні встановлено набряки нижніх кінцівок, розширення границь відносної серцевої тупості вліво та акцент ІІ тону над аортою. Артеріальний тиск в цілому по групі становив: САТ в середньому складав (170,9±3,9) мм рт. ст., ДАТ – (102,7±2,3) мм рт. ст., у чоловіків САТ в середньому складав (177,6±3,6) мм рт. ст., ДАТ – (103,5±2,6) мм рт. ст., у жінок САТ – (165,6±4,8) мм рт. ст., ДАТ – (102,0±3,5) мм рт. ст. При вивченні клінічного аналізу крові у частини хворих мала місце анемія, підвищення ШОЕ. В клінічному аналізі сечі відносна щільність в середньому по групі становила (1012,3±0,7), у чоловіків – (1013,2±1,0), у жінок – (1011,5±1,0), в низці випадків - протеїнурія та циліндурурія. Під час дослідження сечового осаду лейкоцитурія і еритроцитурія не перевищували фізіологічних значень.

При проведенні імунологічного обстеження до початку лікування було встановлено, що у крові хворих на ХГН, сполучений з ІХС, має місце вірогідне зниження вивчених показників ФАМ стосовно відповідних значень даних показників у нормі (таблиця).

Таблиця. Показники ФАМ у крові хворих на ХГН, сполучений з ІХС, в динаміці загальноприйнятого лікування (M ± m)

Показники ФАМ	Норма	Період проведення обстеження		P
		до початку лікування	після завершення лікування	
ФІ, %	26,5±1,8	16,5±0,8***	21,4±0,9*	<0,05
ФЧ	4,0±0,05	2,2±0,15**	3,1±0,15*	<0,05
ІА, %	14,8±0,2	10,1±0,13**	12,2±0,15*	<0,05
ІП, %	25,0±1,2	12,0±0,3***	18,6±0,4*	<0,01

Примітка: вірогідність різниці стосовно норми * - при P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001; стовпчик P – вірогідність різниці між значеннями показників до лікування та після лікування.

Як відображено у таблиці, ФІ до початку проведення лікування хворих на ХГН, сполучений з ІХС, був знижений у середньому в 1,61 рази відносно норми (норма – (26,5±1,8)%; P<0,001) та становив (16,5±0,8)%, ФЧ у цей період дослідження було знижено до 2,2±0,15, що в середньому було в 1,8 рази (P<0,001) нижче стосовно норми (норма – 4,0±0,05; P<0,001), показник ІА був в середньому в 1,5 рази нижче норми (P<0,01), тобто понижувався до (10,1±0,13)% (P<0,01), показник ІП понижувався до (12,0±0,3)%, що було у середньому в 2,1 рази нижче відповідного показника норми (P<0,001).

Отже, отримані дані стосовно стану ФАМ в обстежених хворих на ХГН на тлі ІХС дають підставу для висновку, що до початку проведення лікування, має місце суттєве пригнічення усіх проаналізованих показників ФАМ, особливо ФЧ та ІП, що свідчить як про значне зменшення спроможностей моноцитів/макрофагів обстежених пацієнтів до фагоцитозу, так і про незавершеність фагоцитарної реакції, а в цілому – про падіння функціональної активності СФМ. Оскільки

відома значущість клітин МФС не лише в процесах фагоцитозу, то також продукуванні лізоциму, цитокінів, інтерферонів та інших біологічно активних факторів [8, 13], можна вважати, що пригнічення МФС негативно впливає на патогенетичні та саногенетичні механізми у хворих з ХГН, сполучений з ІХС.

Повторне дослідження ФАМ було здійснено після завершення основного курсу лікування, тобто перед випискою хворих зі стаціонару. Після завершення загальноприйнятого лікування у хворих на ХГН, сполучений з ІХС, відзначено певне підвищення значень вивчених показників ФАМ, але в цілому показники функціональної активності МФС залишалися вірогідно нижчим за норму. Так, ФІ підвищився у порівнянні з вихідним у 1,3 рази та становив (21,4±0,9)%, що однак було в 1,24 рази менш відповідного показника норми; ФЧ у цих хворих підвищилося відносно вихідного його значення в 1,41 рази і становило 3,1±0,15, що однак було в 1,3 рази менше норми (P<0,05). ІА у пацієнтів, які отримували загальноприйняте лікування ХГН, сполучений з ІХС, підвищився до (12,2±0,15)%, що все ж

такі було менше норми у середньому в 1,21 рази ($P < 0,05$). ІІ на момент завершення загальноприйнятого лікування становив $(18,6 \pm 0,4)\%$, що було нижче норми в 1,34 рази ($P < 0,05$).

Отже, проведення загальноприйнятої терапії у хворих на ХГН, сполучений з ІХС, має певний позитивний вплив на вивчені клінічні та імунологічні показники, зокрема на функціональну активність МФС, але не забезпечує повної нормалізації вивчених показників. Тому можна вважати перспективним вивчення ефективності застосування в комплексі терапевтичних заходів у хворих на ХГН, сполучений з ІХС, додатково лікарських засобів, які володіють імуноактивними властивостями, що в патогенетичному плані може сприяти відновленню імунологічного гомеостазу, та поперед усього, відновленню функціональної активності МФС, а в клінічному відношенні – досягненню стійкої ремісії ХГН, сполученого з ІХС.

Висновки:

1. До початку лікування хворі на ХГН на тлі ІХС пред'являли скарги на одутлість обличчя, часте нічне сечовипускання, болі в ділянці серця при фізичному навантаженні, задишку, набряки кінцівок, слабкість, підвищена стомлюваність, головний біль. При об'єктивному обстеженні встановлено набряки нижніх кінцівок, розширення границь відносної серцевої тупості вліво та акцент ІІ тону над аортою.

2. При вивченні клінічного аналізу крові у частини хворих мала місце анемія, підвищення ШОЕ. В клінічному аналізі сечі відносна щільність в середньому по групі становила

$(1012,3 \pm 0,7)$, у чоловіків – $(1013,2 \pm 1,0)$, у жінок – $(1011,5 \pm 1,0)$, в низці випадків - протеїнурія та циліндрурія. Під час дослідження сечового осаду лейкоцитурія і еритроцитурія не перевищували фізіологічних значень.

3. При імунологічному обстеженні до початку лікування у хворих на ХГН, сполучений з ІХС, виявлено порушення імунного гомеостазу, зокрема пригнічення функціональної активності МФС, що характеризується зниженням показників ФАМ - ФІ був знижений в середньому в 1,61 рази стосовно норми, ФЧ було нижче норми в середньому в 1,8 рази, ІА до початку лікування був нижче норми в середньому в 1,5 рази, ІІ в середньому 2,1 рази. В цілому отримані дані свідчать про пригнічення фагоцитарних механізмів МФС та недостатність процесу завершеного фагоцитозу в цілому.

4. Проведення загальноприйнятої терапії у хворих на ХГН, сполучений з ІХС, має певний позитивний вплив на функціональну активність МФС, але не забезпечує повної нормалізації вивчених показників, тому фагоцитарні індекси залишалися вірогідно нижче відповідних показників норми: ФІ в 1,24 рази, ФЧ - в 1,3 рази, ІА - в 1,21 рази, ІІ - в 1,34 рази. Отже, при здійсненні загальноприйнятої терапії в ході лікування не відмічається нормалізація показників ФАМ, що свідчить про збереження порушень з боку МФС, які потребують корекції.

5. Виходячи з отриманих нами даних, перспективою подальших досліджень є вивчення інших ланок імунної відповіді у хворих на ХГН, поєднаного з ІХС, зокрема виявлення особливостей функціональної активності клітинної ланки імунітету у хворих з даною коморбідною патологією.

ЛІТЕРАТУРА:

1. **Абрамова Т.В.** Нейтрофилы при гломеруло-нефрите / **Т.В. Абрамова** // Нефрология. - 2008. - Т. 9, № 2. - С. 30-41.
2. **Амосова Е.Н.** Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Основные положения рекомендаций Европейского кардиологического общества, 2006. Ч.І. / **Е.Н. Амосова, Л.А. Ткаченко** // Серце і судини. - 2007. - №1. - С.14-29.
3. **Амосова Е.Н.** Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Основные положения рекомендаций Европейского кардиологического общества, 2006. Ч.ІІ / **Е.Н. Амосова, Л.А. Ткаченко** // Серце і судини. - 2007. - № 2. - С. 17-38.
4. **Визир В.А.** Кардиоренальный синдром / **В.А. Визир, А.Е. Березин** // Артериальная гипертензия. - 2011. - №2 (16). - С. 20-26.
5. **Горбась І.М.** Популяційні аспекти серцево-судинних захворювань у дорослого населення України / **І.М. Горбась, І.П. Смирнова** // Український кардіологічний журнал. - 2006. - Спец. випуск. - С.44-47.
6. **Грабб Н.Р.** Кардиология / **Н.Р. Грабб, Д.Е. Ньюби.** - [пер. с англ.]. - М.: МЕДпресс-информ, 2006. - 704 с.
7. **Гуревич М.А.** Хроническая ишемическая (коронарная) болезнь сердца: руководство для врачей / под ред. **М.А. Гуревича.** - [3-е изд.]. - М.: Практическая медицина, 2006. - 336 с.
8. **Дранник Г.Н.** Клиническая иммунология и алергология / **Г.Н. Дранник.** - [4-е изд.]. - Киев, Полиграф Плюс, 2010. - 552 с.
9. **Иванов Д.Д.** Хроническая болезнь почек: [электрон. ресурс]. - Режим доступа: www.nephrology.kiev.ua/hbp/
10. **Лапач С.Н.** Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / **С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич.** - Киев: Морион, 2000. - 320 с.
11. Нефрология / **И.М. Кутырина, Ю.С. Милованов, Н.А. Мухин** [и др.]. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 380 с.
12. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов / под ред. **О.Я. Бабака** // Справочник врача «Семейный врач, терапевт». - К.: Доктор-Медиа, 2011. - 454 с.
13. **Фролов В.М.** Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных / **В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, Л.А. Гаврилова** // Лабораторное дело. - 1990. - № 9. - С. 27 - 29.
14. **Шилов Е.Н.** Хроническая болезнь почек / **Е.Н. Шилов, В.В. Фомин, М.Ю. Швецов** // Тера-

певтический архив. - 2007. - № 6. - С. 75-78.

15. Шулуток Б.И. Ишемическая болезнь сердца: пособие для врачей / под ред. Б.И. Шулуток, С.В. Макаренко. - СПб.: Элби-СПб, 2005. - 160 с.

16. Anderson C.F. A novel phenotype for an activated macrophage: the type 2 activated macrophage / C.F. Anderson, D.M. Mosser // J Leukocyte Biol. - 2002. - Vol. 72. - P. 101-106.

17. Butterfield T.A. The dual roles of neutrophils and macrophages in inflammation: a critical balance between tissue damage and repair / T.A. Butterfield, T.M. Best, M.A. Merrick // J. Athl. Train. - 2006. - Vol. 41, № 4. - P. 457-465.

18. Kendrick J. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease / J. Kendrick, M.B. Chonchol // Nat. Clin. Pract. Nephrol. - 2008. - № 4. - P. 672-681.

19. Macrophage heterogeneity in renal inflammation / LP Erwig, D.C. Kluth and A. Rees // J. Nephrol Dial Transplant. - 2003. - Vol. 18. - P. 1962-1965

20. Nickolas T.L. The Association between Kidney Disease and cardiovascular risk in a multiethnic cohort findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS) / T.L. Nickolas // Stroke. - 2008. - № 39. - P. 2876-2879.

21. Parikh N.I. Chronic kidney disease as a predictor

of cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study) / N.I. Parikh, S.-J. Hwang, M. Larson // Am. J. Cardiol. - 2008. - №102 (1). - P. 47-53.

22. Pocock S.J. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure / S.J. Pocock, D. Wang, M.A. Pfeffer // Eur Heart J 2006, 27:65-75.

23. Varma R. Chronic renal dysfunction as an independent risk factor for the development of cardiovascular disease // R. Varma, R. Garrick, J. Mcclung, W.H. Frishman // Cardiology in Review. - 2005. - Vol. 13, № 2. - P. 98-107.

24. Van der Zee S. Cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease / S. van der Zee, U. Baber, S. Elmariah // Wat. Rev. Cardiol. - 2009. - № 6. - P. 580-589.

25. Schiffrin E.L. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system / E.L. Schiffrin, M.L. Lipman, J.F. Mann // Circulation - 2007. - № 116. - P. 85-97.

26. Urinary macrophages as activity markers of renal injury / O. Hotta, N. Yusa, H. Kitamura, Y Taguma // Clin Chim Acta. - 2000. - Vol. 297. - P. 123-133

27. Yamamoto S. Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction / S. Yamamoto, Kon Valentina // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. - 2009. - №18(3). - P.181-188.

Лісова Г.В. Стан макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих на хронічний гломерулонефрит в поєднанні з ішемічною хворобою серця // Український медичний альманах. - 2012. - Том 15, № 1. - С. 83-86.

Вивчений стан макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС) у хворих на хронічний гломерулонефрит (ХГН) в поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС). Встановлено, що до початку лікування у хворих на ХГН, сполучений з ІХС, виявлено порушення імунного гомеостазу, зокрема пригнічення функціональної активності МФС, що характеризується зниженням показників фагоцитарної активності моноцитів. Проведення загальноприйнятої терапії у хворих на ХГН, сполучений з ІХС, має певний позитивний вплив на функціональну активність МФС, але не забезпечує повної нормалізації вивчених показників, тому фагоцитарні індекси залишалися вірогідно нижче відповідних показників норми.

Ключові слова: хронічний гломерулонефрит, ішемічна хвороба серця, макрофагальна фагоцитуюча система, лікування.

Лесовая А.В. Состояние макрофагальной фагоцитирующей системы у больных хроническим гломерулонефритом в сочетании с ишемической болезнью сердца // Украинский медицинский альманах. - 2012. - Том 15, № 1. - С. 83-86.

Изучено состояние макрофагальной фагоцитирующей системы (МФС) у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). Установлено, что до начала лечения у больных ХГН, сочетанным с ИБС, выявлено нарушение иммунного гомеостаза, в частности угнетение функциональной активности МФС, что характеризовалось снижением показателей фагоцитарной активности моноцитов. Проведение общепринятой терапии у больных ХГН, сочетанным с ИБС, имело положительное влияние на функциональную активность МФС, но не обеспечивало полной нормализации изученных показателей, поэтому фагоцитарные индексы оставались достоверно ниже соответствующих показателей нормы.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, ишемическая болезнь сердца, макрофагальная фагоцитирующая система, лечение.

Lisova G.V. Macrophagal phagocytic system indexes at the patients with chronic glomerulonephritis combined with ischemical disease of heart // Український медичний альманах. - 2012. - Том 15, № 1. - С. 83-86.

Macrophagal phagocytic system (MPS) indexes at the patients with chronic glomerulonephritis (CGN) combined with ischemical disease of heart (IDH) was investigated. It is set that to beginning of treatment of the patients with CGN, combined with IDH was educed violation of immune homoeostasis, in particular oppression of functional activity of MPS, which is characterized by the decline phagocytic activity of monocytes. Realization of the generally accepted therapy at the patients CGN, combined with IDH have positive influence on functional activity of MPS, but does not provide complete normalization of phagocytic indexes, that is why phagocytic indexes remained for certain below corresponding indexes of norm.

Keywords: chronic glomerulonephritis, ischemical disease of heart, macrophagal phagocytic system, treatment.

Надійшла 15.11.2011 р.
Рецензент: проф. Л.М.Іванова