

УДК 616.52.14-003.52.74

© Лісова Г.В., 2012

## ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ В ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ Лісова Г.В.

Харківський національний медичний університет

**Лісова Г.В.** Показники клітинної ланки імунітету у хворих на хронічний гломерулонефрит в поєднанні з ішемічною хворобою серця // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 1. – С. 51-53.

Вивчений стан показників клітинної ланки імунітету 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 наявність змін з боку клітинного імунітету - Т-лімфопенія, дисбаланс субпопуляційного складу Т-лімфоцитів з переважним зниженням числа Т-хелперів/індукторів (CD4+), зменшенням імунорегуляторного індекса CD4/CD8 та функціональної активності Т-клітин за даними РБТА. Застосування загальноприйнятої терапії не оказує повного ефекту з боку клітинної ланки імунітету в плані корекції виявлених порушень.

**Ключові слова:** хронічний гломерулонефрит, ішемічна хвороба серця, клітинна ланка імунітету, лікування.

**Лесовая А.В.** Показатели клеточного звена иммунитета у больных хроническим гломерулонефритом в сочетании с ишемической болезнью сердца // Украинский морфологический альманах. – 2012. – Том 10, № 1. – С. 51-53.

Исучено состояние показателей клеточного звена иммунитета 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 установлено наличие выраженных изменений со стороны клеточного иммунитета: Т-лимфопения, дисбаланс субпопуляционного состава Т-лимфоцитов с преимущественным снижением числа Т-хелперов/индукторов (CD4+), уменьшением иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, и функциональной активности Т-клеток по данным РБТА. Применение общепринятой терапии не оказывает полного эффекта со стороны клеточного звена иммунитета в плане коррекции выявленных нарушений.

**Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, ишемическая болезнь сердца, клеточное звено иммунитета, лечение.

**Lisova G.V.** Cellular immunity at the patients with chronic glomerulonephritis combined with ischemic disease of heart // Украинский морфологический альманах. – 2012. – Том 10, № 1. – С. 51-53.

Cellular immunity indexes at the patients with chronic glomerulonephritis (CGN) combined with ischemic disease of heart (IDH) was investigated. It is set that to beginning of treatment of the patients with CGN, combined with IDH was expressed changes of cellular immunity, namely T-lymphopenia, disbalance of subpopulation structure of T-lymphocytes with primary downstroke T-helpers/inductor (CD4+), decrease immunoregulatory index CD4/CD8, and functional activity of T-cells. Application of the generally accepted therapy does not render the expressed effect on the dynamics of cellular immunity.

**Key words:** chronic glomerulonephritis, ischemic disease of heart, cellular immunity, treatment.

**Вступ.** За даними сучасних клініко-епідеміологічних досліджень, хронічна хвороба нирок (ХХН), зокрема гломерулонефрит (ХГН) має неухильну тенденцію до підвищення як в Україні, так і інших країнах світу [8, 13, 17, 26, 27]. Відомо, що на сьогодні перебіг хронічних хвороб внутрішніх органів, у тому числі нирок, характеризується коморбідністю [26]. Особливе місце серед таких коморбідних станів займає ішемічна хвороба серця (ІХС) [1, 2, 5, 6, 18], що велим часто асоціюється з ХХН [10, 19, 21-25]. Наприклад, за даними американського реєстра 2002 року у хворих з нирковою недостатністю в 24,8 % випадків виявлено ІХС, а в 8,7 % - інфаркт міокарда [27]. У літніх пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю частота ІХС вище на 22 %, латентної ішемії - на 16 %, а нових коронарних подій - в 3,4 рази в порівнянні з пацієнтами без порушення функції нирок [19, 24, 25]. Високу частоту поєднання ХГН і серцево-судинних захворювань пов'язують із спільними факторами ризику, такими як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет і літній вік хворих [3, 4, 10, 21]. Актуальність цієї проблеми з кожним роком підвищується через збільшення числа пацієнтів з коморбідністю ІХС та хронічної патології сечовивідної системи [10, 24, 26].

Численні дані указують на те, що при ХГН спостерігаються як кількісні, так і функціональні імунологічні порушення [7]. Зокрема 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 [20]. В той же час у літературі, що доступна, практично відсутні дані щодо вивчення показників клітинної ланки імунітету у хворих на ХГН, сполучений з ІХС.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Стаття виконана в рамках науково-дослідної роботи "Виявити особливості розвитку атеросклерозу у хворих на хронічний гломерулонефрит з урахуванням функціонально-морфологічних чинників ендотелію і розробити методи їх лікування та профілактики ускладнень" (№ держреєстрації 0109U001126) відділу нефрології ДУ «Інститут терапії імені А.Т. Малиї НАМН України» та в рамках науково-дослідної роботи «Розробити персоналізовану корекцію артеріальної гіпертензії з інсулінорезистентністю на основі молекулярно-генетичного аналізу поліморфізму генів АТ1R та PPARG» (№ держреєстрації 0110U001818) кафедри внутрішньої медицини та клінічної фармакології № 1 ХНМУ.

**Метою** роботи було вивчення показників клітинної ланки імунітету у хворих на ХГН, поєднаний з ІХС, 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, затвердженої 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 [13, 14]. Пацієнти з хронічним пієлонефритом, ендокринною патологією, гематологічними, інфекційними, онкологічними захворюваннями, цукровим діабетом були виключені з дослідження.

У діагностичному процесі використовували ста-

ндартні 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-Гола [13, 18].

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

Крім загальноклінічних досліджень, у обстежених хворих на ХГН в поєднанні з ІХС вивчали показники клітинного імунітету, а саме кількість Т-, В-лімфоцитів, субпопуляцій Т-хелперів/індукторів та Т-супресорів/кілерів у цитотоксичному тесті [15] з моноклональними антитілами (МКАТ). Використовували комерційні МКАТ класів CD3+ (до загальної популяції Т-клітин), CD4+ (до субпопуляції Т-хелперів/індукторів), CD8+ (до субпопуляції Т-супресорів/кілерів), CD22+ (до популяції В-клітин) НВЦ «МедБіоСпектр» (РФ-Москва). Аналіз виявлених зсувів з боку імунного статусу пацієнтів проводився шляхом використання метода «імунологічного компаса» [16]. Функціональна активність Т-лімфоцитів оцінювали за даними реакції бласттрансформації (РБТА) з ФГА з її використанням мікрометодом [9].

Статистичну обробку результатів здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz методом одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (па-

кети ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof та Statistica 5.5) [11].

**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 II тону над аортою. Артеріальний тиск в цілому по групі становив: САТ в середньому складав  $(170,9 \pm 3,9)$  мм рт. ст., ДАТ –  $(102,7 \pm 2,3)$  мм рт. ст., у чоловіків САТ в середньому складав  $(177,6 \pm 3,6)$  мм рт. ст., ДАТ –  $(103,5 \pm 2,6)$  мм рт. ст., у жінок САТ –  $(165,6 \pm 4,8)$  мм рт. ст., ДАТ –  $(102,0 \pm 3,5)$  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  $(1012,3 \pm 0,7)$ , у чоловіків –  $(1013,2 \pm 1,0)$ , у жінок –  $(1011,5 \pm 1,0)$ , в низці випадків - протеїнурія та циліндурия. Під час дослідження сечового осаду лейкоцитурія і еритроцитурія не перевищували фізіологічних значень. В цілому клінічні особливості перебігу ХГН, у сполученні з ІХС відповідало раніше опублікованим нами даним [12].

До початку проведення лікування у обстежених хворих з ХГН, сполучений з ІХС, були виявлені суттєві зміни імунологічних показників, що характеризують стан клітинної ланки імунітету (таблиця).

**Таблиця.** Показники клітинної ланки імунітету у хворих на ХГН, сполучений з ІХС, в динаміці загальноприйнятого лікування ( $M \pm m$ )

Імунологічні показники	Норма	Період обстеження	
		до початку лікування (n=62)	після завершення лікування (n=62)
CD3+ %	$69,6 \pm 1,6$	$49,7 \pm 1,4^{**}$	$53,3 \pm 1,5^*$
Г/л	$1,3 \pm 0,03$	$0,82 \pm 0,02^{**}$	$0,95 \pm 0,02^*$
CD4+ %	$45,5 \pm 1,2$	$37,5 \pm 0,8^{**}$	$39,4 \pm 1,0^*$
Г/л	$0,86 \pm 0,02$	$0,62 \pm 0,01^{***}$	$0,71 \pm 0,02^*$
CD8+ % Г/л	$22,5 \pm 0,8$	$21,4 \pm 0,7$	$22,2 \pm 0,8$
	$0,42 \pm 0,01$	$0,35 \pm 0,01^*$	$0,40 \pm 0,01$
CD4/ CD8	$2,02 \pm 0,03$	$1,75 \pm 0,03^{**}$	$1,78 \pm 0,03^*$
CD22+ %	$21,6 \pm 0,9$	$21,5 \pm 0,7$	$21,2 \pm 0,6$
Г/л	$0,41 \pm 0,02$	$0,36 \pm 0,01^*$	$0,38 \pm 0,01^*$
РБТА з ФГА %	$65,5 \pm 2,2$	$46,5 \pm 2,2^{***}$	$52,9 \pm 1,7^{**}$

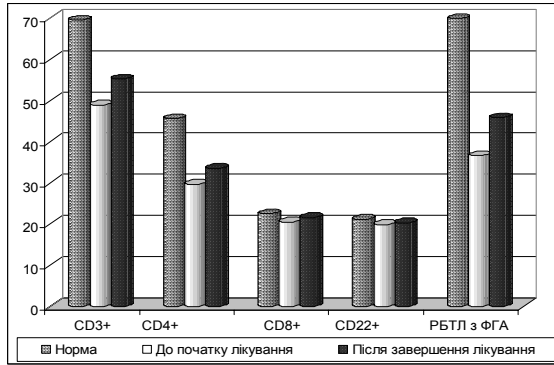
**Примітки:** в табл. вірогідність різниці відносно норми \* - при  $P < 0,05$ , \*\* - при  $P < 0,01$ , \*\*\* - при  $P < 0,001$ .

Як видно з таблиці, зсуви з боку вивчених імунних показників у обстежених хворих на ХГН, сполучений з ІХС, до початку лікування характеризувалися Т-лімфопенією, тобто зниженням кількості CD3+ лімфоцитів в абсолютному вирахованні в середньому в 1,6 рази відносно норми, що складало  $(0,82 \pm 0,02)$  Г/л;  $P < 0,01$ , у відносному вирахованні кількість CD3+ клітин зменшувалося відносно норми в середньому в 1,4 рази, що дорівнювало  $(49,7 \pm 1,4)\%$ ; зниженням кількості циркулюючих лімфоцитів з фенотипом CD4+ в абсолютному вирахованні в середньому в 1,39 рази, тобто до  $(0,62 \pm 0,01)$  Г/л, а у відносному – в 1,21 рази, тобто до  $(37,5 \pm 0,8)\%$ ;  $P < 0,01$ , помірним зменшенням числа CD8+ та CD22+ клітин. При визначенні показників клітинної ланки імунітету було проаналізовано також співвідношення лімфоцитів CD4+ та CD8+ за значеннями імунорегуляторного індексу CD4/CD8, середні значення якого у обстежених хворих на ХГН, сполучений з ІХС, в порівнянні з групою практично здорових осіб було знижено в середньому в 1,2 рази ( $P < 0,01$ ).

Привертало увагу суттєве зменшення функціональної активності Т-лімфоцитів за даними РБТА — в середньому в 1,41 рази відносно норми ( $P < 0,01$ ). Отже, отримані дані свідчать про наявність вторинного імунодефіциту у обстежених хворих на ХГН, сполучений з ІХС, який характеризується Т-лімфопенією, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням кількості Т-хелперів/індукторів (CD4+) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, а також зменшенням функціональної активності Т-лімфоцитів за даними РБТА (малюнок).

При повторному вивченні імунологічних показників після завершення лікування, тобто перед випискою зі стаціонару було встановлено, що в хворих, відмічається позитивна динаміка показників клітинної ланки імунітету, але у більшості обстежених пацієнтів все ж таки залишаються зсуви з боку імунних показників (таблиця). Дійсно, у хворих на ХГН, сполучений з ІХС, що знаходилися під спостереженням та отримували загальноприйнятту терапію на момент виписки зберігалася помірна Т-лімфопенія (знижен-

ня кількості CD3+-лімфоцитів в середньому в 1,31 рази відносно норми у відносному вирахуванні та в 1,37 рази – у абсолютному вирахуванні;  $P < 0,05$ ), зниження кількості CD4+-клітин (Т-хелперів/індукторів) в середньому у відносному вирахуванні в 1,15 рази, а в абсолютному вирахуванні - в 1,21 рази ( $P < 0,05$ ), зменшення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 в 1,13 раз ( $P < 0,05$ ), а також показника РБТЛ, який був у середньому в 1,24 рази нижче норми.



**Рисунок.** Динаміка показників клітинної ланки імунітету у хворих на ХГН, сполучений з ІХС при загальноприйнятому лікуванні.

Таким чином, отримані дані свідчать про недостатню ефективність загальноприйнятих засобів у лікуванні хворих на ХГН, сполучений з ІХС, з точки зору корекції порушень з боку клітинної ланки імунітету. Вважаємо, що доцільним є включення до комплексу лікування хворих на ХГН, сполучений з ІХС, сучасних імуноактивних препаратів, з метою нормалізації імунного гомеостазу.

#### Висновки:

1. Для хворих на ХГН, сполучений з ІХС, характерна наявність вірогідних зсувів з боку клітинної ланки імунітету у вигляді Т-лімфопенії, дисбалансу субпопуляційного складу Т-лімфоцитів з переважним зниженням числа Т-хелперів/індукторів (CD4+), зменшення імунорегуляторного індексу CD4/CD8, та функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ.

2. У пацієнтів з ХГН, сполучений з ІХС, що знаходилися під спостереженням та отримували загальноприйнятту терапію на момент завершення основного курсу терапії зберігалася помірна Т-лімфопенія, зниження кількості CD4+-клітин (Т-хелперів/індукторів) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, а також показника РБТЛ, який був у середньому в 1,43 рази нижче норми.

3. Отримані дані свідчать про недостатню ефективність лише загальноприйнятих засобів у лікуванні хворих на ХГН, сполучений з ІХС з точки зору корекції порушень з боку клітинної ланки імунітету.

4. Вважаємо, що доцільним є включення до комплексу лікування хворих на ХГН, сполучений з ІХС, сучасних імуноактивних препаратів, з метою імунокорекції гомеостазу.

#### ЛІТЕРАТУРА:

- Амосова Е.Н. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Основные положения рекомендаций Европейского кардиологического общества, 2006. Ч.1 / Е.Н. Амосова, А.А. Ткаченко // Серце і судини. – 2007. - № 1. – С.14-29.
- Амосова Е.Н. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Основные положения рекомендаций Европейского кардиологического общества, 2006. Ч.2 / Е.Н. Амосова, А.А. Ткаченко // Серце і судини. – 2007. - № 2. – С. 17-38.
- Визир В.А. Кардиоренальный синдром / В.А. Визир, А.Е. Березин // Артериальная гипертензия. – 2011. - № 2 (16). – С. 20-26.

- 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.
- Грабб Н.Р. Кардиология / Н.Р. Грабб, Д.Е. Ньюби. - [пер. с англ.]. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 704 с.
- 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.
- Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. - [4-е изд.]. – Киев, Полиграф Платос, 2010. – 552 с.
- Иванов Д.А. Хроническая болезнь почек: [электрон. ресурс]. - Режим доступа: www.nephrology.kiev.ua/hbp/
- Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных / Е.П. Киселева, А.С. Цвейбах, Е.И. Гольдман, Н.В. Пшгарева // Иммунология. – 1985. – № 1. – С. 76 - 78.
- Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек / Н.А. Мухин, В.С. Монсеев, Ж.Д. Кобалава [и др.] // Терапевт. архив. - 2004. - № 6. - С. 39-46.
- Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морнон, 2000. – 320 с.
- Лісова Г.В. Клінічні особливості перебігу хронічного гломерулонефриту у сполученні з ішемічною хворобою серця / Г.В. Лісова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2011. – Вип. 6 (108). – С. 452-456.
- Нефрология / И.М. Кутырина, Ю.С. Милованов, Н.А. Мухин [и др.]. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 380 с.
- Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов / под ред. О.Я. Бабака // Справочник врача «Семейный врач, терапевт». - К.: Доктор-Медиа, 2011. – 454 с.
- Фролов В.М. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, И.Н. Баскаков // Лабораторное дело. - 1989. - № 6. - С. 71-72.
- Фролов В.М. Использование «иммунологического компаса» для диагностики иммунных нарушений / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, С.Е. Казакова // Клинич. лаборат. диагностика. – 1994. – № 1. – С. 10-13.
- Шлаов Е.Н. Хроническая болезнь почек / Е.Н. Шлаов, В.В. Фомин, М.Ю. Швецов // Терапевтический архив. - 2007. - № 6. – С. 75-78.
- Шулушко Б.И. Ишемическая болезнь сердца: пособие для врачей / под ред. Б.И. Шулушко, С.В. Макаренко. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. – 160 с.
- 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.
- Macrophage heterogeneity in renal inflammation / LP Erwig, D.C. Kluth and A. Rees // J. Nephrol Dial Transplant. - 2003. - Vol. 18. - P. 1962-1965
- 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.
- 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.
- Varma R. Chronic renal dysfunction as an independent risk factor for the development of cardiovascular disease // R. Varma, R. Garrick, J. Meclung, W.H. Frishman // Cardiology in Review. – 2005. – Vol. 13, № 2. – P. 98-107.
- 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.
- 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.
- U.S. Renal Data System: USRDS 2002 Annual Data Report. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [Электронный ресурс]. - Режим доступа : www.usrds.org.
- UK Renal Registry [Электронный ресурс]. - Режим доступа : www.renalreg.com.

Надійшла 19.11.2011 р.  
Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак