

ЗВ'ЯЗОК СУБКЛІНІЧНИХ КОНЦЕНТРАЦІЙ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ЗІ СТЕНОЗОМ КОРОНАРНИХ СУДИН

Наведені результати порівняльного аналізу рівня С-реактивного білка (СРБ) у хворих із різними клінічними варіантами перебігу ішемічної хвороби серця і різним ступенем стенозу коронарних артерій. Показано, що збільшення ступеня коронарного стенозу не асоціюється зі збільшенням рівня концентрації СРБ. Виявлена тенденція до збільшення проявів стенозу при зниженні концентрації СРБ, що свідчить про те, що на пізніх стадіях розвитку атеросклерозу активність запального процесу зменшується.

Ключові слова: С-реактивний білок, стеноз коронарних артерій.

CONNECTION OF SUBCLINICAL CONCENTRATIONS OF C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS SUFFERING FROM ISCHEMIC HEART DISEASE WITH ANGIOSTENOSIS

There were given results of the C-reactive protein levels' comparative analysis in the patients with different clinical forms of the IHD and different levels of coronary stenosis. It was shown that severity of the coronary stenosis doesn't connect with increase in the CRP level. The tendency to increase in stenosis manifestation is revealed at decrease in C-reactive protein concentration, that testifies that activity of inflammatory process decreases at late stages of atherosclerosis.

Key words: C-reactive protein, coronary artery stenosis.

УДК 616.61-036.12-085:611-018.74:546.172.6-03

І. І. Топчій, *д-р мед. наук, проф.*,
В. Ю. Гальчінська, *канд. біол. наук*,
Н. В. Єфімова,
О. М. Кирієнко, *канд. мед. наук*,
П. С. Семенових, *канд. мед. наук*

ОСОБЛИВОСТІ ФЕНОТИПУ МОНОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК У ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ЗІ СТАНОМ ЕНДОТЕЛІЮ

Державна установа «Інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», Харків

Хронічна хвороба нирок (ХХН) асоціюється з надзвичайно високим ризиком розвитку серцево-судинної патології [1; 2]. Механізми розвитку серцево-судинних ускладнень при ХХН вважаються надзвичайно важливими й піддаються інтенсивному аналізу в аспекті комбінованих ефектів традиційних і специфічних для ХХН атерогенних факторів ризику, що включають запалення та метаболізм ліпідів. Однак традиційні фактори ризику не можуть повною мірою пояснити високу частоту ІХС при нирковій недостатності, тому, поряд із традиційними факторами ризику, варто розглядати також специфічні фактори, що асоціюються як з порушенням функції нирок, так і з розвитком атеросклерозу.

Розвиток серцево-судинних ускладнень реалізується через процес генералізованої дис-

функції ендотелію судин. Ендотеліальна дисфункція також є важливим фактором й у процесах розвитку мікроангіопатій при ХХН [2; 3]. Порушення бар'єрної функції ендотелію відбувається як за рахунок скорочення клітин і появи міжклітинних щілин, через які вільно проходять молекули будь-якого розміру, так і внаслідок порушення його регенерації при прискореному апоптозі клітин, пов'язаному з наявністю хронічного ендотоксичного дистрес-синдрому [4; 5]. Останнім часом найдоступнішим морфологічним маркером ушкодження ендотелію стали циркулюючі ендотеліальні клітини (ЦЕК), які використовуються як показник порушення цілісності ендотелію при безлічі захворювань [4; 5].

Згідно з клінічними й експериментальними даними, принципову роль у патофізіологіч-

них механізмах ХХН і серцево-судинних ускладнень відіграють процеси запалення, центральними елементами якого є моноцити. Прозапальні медіатори, що секретуються активованими моноцитами (інтерлейкін (ІЛ)-1, фактор некрозу пухлин, ІЛ-6, ІЛ-8), можуть сприяти розвитку захворювань як нирок, так і серцево-судинної системи [6]. Крім того, адгезія моноцитів до ендотелію, подальша їх міграція в інтиму є критичним етапом у розвитку атеросклеротичних ушкоджень. Однак, незважаючи на безсумнівну роль моноцитів у порушеннях функції ендотелію та виникненні атеросклеротичних уражень, їх популяційні характеристики та взаємозв'язок зі станом ендотелію при хронічній патології нирок вивчені недостатньо.

У зв'язку із цим метою нашої роботи було вивчення фено-

типу моноцитів на фоні порушень функції ендотелію у хворих на ХХН.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 40 хворих на ХХН І стадії (12 із хронічним гломерулонефритом і 28 із хронічним піелонефритом). Група порівняння — 24 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ). Контрольну групу утворили 12 здорових донорів.

Моноцити виділяли шляхом градієнтного центрифугування з периферичної крові хворих на ХХН, ГХ і здорових донорів. Ступінь ушкодження ендотелію оцінювали за кількістю десквамованих ЦЕК. Виділення та кількісний аналіз ЦЕК у збагаченій тромбоцитами плазмі здійснювали за методом Hladovc [7]. Підрахунок кількості ЦЕК проводили під мікроскопом паралельно у двох сітках камери Горяєва та розраховували середню кількість клітин у 10 мкл плазми. Кількість CD14 і CD16 позитивних клітин оцінювали непрямим імуногістохімічним методом із використанням моноклональних антитіл до антигену CD14 (ТОО «Сорбент», Москва).

Математичний аналіз метричних даних проводили з використанням варіаційної статистики за стандартними ліцензійними комп'ютерними програмами. Відмінності між групами середніх величин та їх погрішності ($M \pm m$) оцінювали за допомогою критерію Стьюдента — Фішера. Вірогідною вважалася ймовірна погрішність менше 5 % ($P < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Як показали наші дослідження, у групі хворих на ГХ вміст ЦЕК підвищувався більш ніж удвічі — ($11,2 \pm 2,8$) кл/10 мкл порівняно з контролем — ($4,1 \pm 2,2$) кл/10 мкл. Найзначніше збільшення кількості ЦЕК спостерігалось у хворих на ХХН,

кількість десквамованих ендотеліальних клітин становила ($17,2 \pm 3,0$) кл/10 мкл. Зразок ЦЕК, виділених у хворого на ХХН, наведено на рис. 1. У нормі злушення ендотеліальних клітин у кров відбувається в певній «фізіологічній» кількості [4; 7]. Надмірна десквамація ендотеліоцитів є одним із найбільш стабільних маркерів дисфункції ендотелію. Це дає можливість розглядати збільшення кількості ЦЕК у крові хворих на ХХН як доказ вираженого порушення стану судинного ендотелію.

Як уже зазначалося вище, у процесах атеросклеротичного ушкодження ендотелію безпосередню участь беруть моноцити/макрофаги. На своїй поверхні ці клітини мають низку рецепторів і адгезивних молекул, які забезпечують ефективне розпізнавання та знешкодження чужорідних агентів, а також є основою взаємодії клітин імунної системи між собою, із судинним ендотелієм і з міжклітинним матриксом. Для вивчення кількості та функціональної активності різних субпопуляцій імунокомпетентних клітин широко використовується визначення CD-маркерів. Основні CD-маркери моноцитів/макрофагів — CD14, CD16, CD26, CD64 [8]. Більшість моноцитів периферичної крові позитивні щодо рецепторів до ліпополісахаридів CD14 і практично не експресують рецептори до Fc γ III (CD16). Моноцити, що експресують CD16, становлять близько 8 % усієї моноцитарної популяції. За своїми характеристиками клітини цієї субпопуляції відповідають тканинним макрофагам, їх кількість значною мірою зростає ($> 20\%$) при гострих і хронічних захворюваннях, які супроводжуються процесами запалення. Серійні визначення прозапальних субпопуляцій CD14⁺/CD16⁺ моноцитів розглядають як ефективний спосіб контролювання

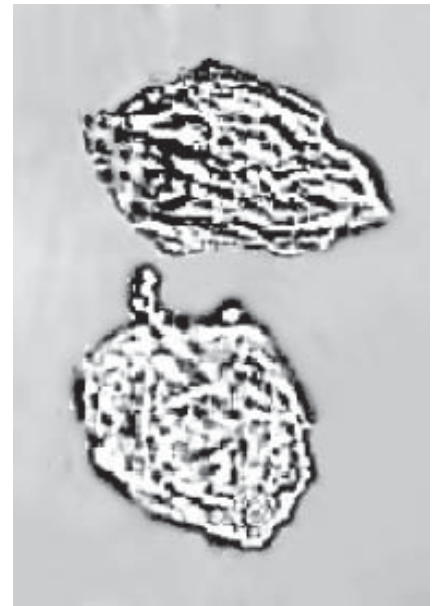


Рис. 1. Десквамовані ендотеліальні клітини. Камера Горяєва. Світлова мікроскопія. $\times 400$

хворих з імуносупресивною і/або антизапальною терапією [8].

Дослідження експресії CD14 і CD16 на мононуклеарах крові хворих на ХХН та ГХ виявило істотне превалювання CD16 позитивних клітин у хворих на ХХН порівняно з контрольною групою (рис. 2, а). Зразки мікрофотографії експресії CD16 антигену моноцитами подано на рис. 2, б.

Що приводить до експансії субпопуляції CD14⁺/CD16⁺ *in vivo* — невідомо, але в експериментах показано, що деякі цитокіни можуть сприяти диференціюванню CD16⁺ моноцитів у CD16⁺ моноцити [6; 8]. Зокрема у дослідженнях, виконаних нами раніше на моноцитах хворих на ХХН, показано істотне підвищення спонтанної й індукованої секреції цими клітинами прозапальних інтерлейкінів [9]. Останнє цілком узгоджується з отриманими в даній роботі даними про зростання експресії CD16 при ХХН. Іншими словами, підвищена експресія моноцитами найбільш значущих поверхневих рецепторів одночасно зі зростанням сироваткових рівнів таких маркерів запалення, як інтерлейкіни,

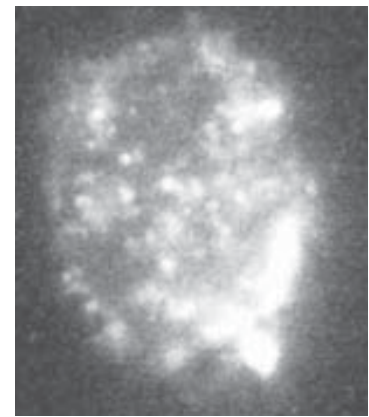
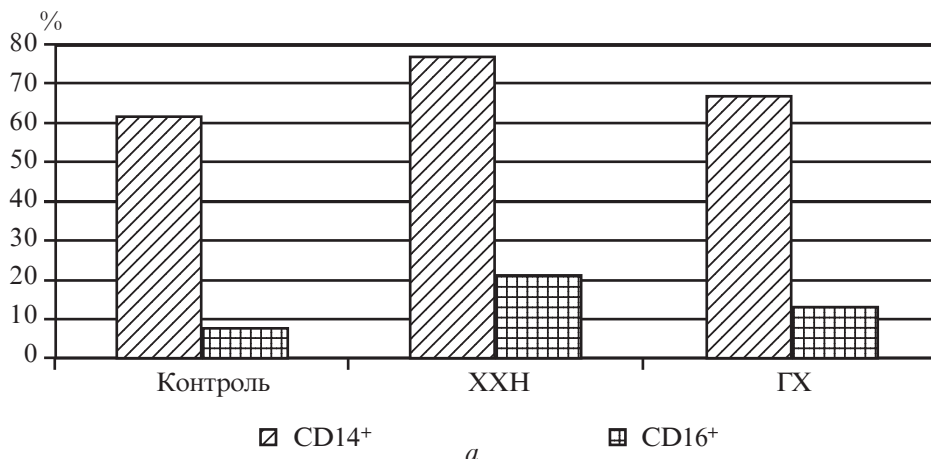


Рис. 2. Експресія CD14 та CD16 на моноцитах: а — процентний вміст CD14 та CD16 позитивних клітин у обстежених хворих і здорових донорів; б — CD16+ моноцит. Імунофлуоресценція. $\times 900$; * — різниця між показниками у хворих і здорових статистично вірогідна ($p < 0,05$)

підтверджує дані про активацію процесів запалення при ХХН і може бути важливим фактором ризику атеросклерозу. У дослідженні, що включає більше ніж 200 хворих на ішемічну хворобу серця, підвищений процентний вміст CD14+/CD16+ відзначено у більшості хворих [10]. Автори роблять висновок, що зростання кількості прозапальних моноцитів є незалежним фактором ризику для ішемічної хвороби серця, та вважають, що ці клітини виконують патогенетичну роль і безпосередньо залучаються до процесу розвитку захворювання. Наводяться дані про підвищений міграційний потенціал субендотеліальних моноцитів, проте залишається нез'ясованим питання, чи сприяє це рівню макрофагальної інфільтрації атеросклеротичної бляшки.

Отримані нами результати показують, що у хворих на ХХН на фоні суттєвого підвищення кількості ЦЕК змінюється фенотип моноцитів за рахунок зростання процентного вмісту CD14+/CD16+ клітин. Реалізуючи механізми запалення, CD14+/CD16+ моноцити можуть брати участь як у патогенезі ХХН, так і в розвитку серцево-судинних ускладнень, сприяючи ушкодженню ендотелію.

Висновки

1. Порушення цілісності ендотелію у хворих на ХХН проявляється підвищенням кількості ЦЕК.
2. Одночасно з порушенням цілісності ендотелію у хворих на ХХН значно підвищується процентний вміст CD14+/CD16+ клітин і змінюється фенотип популяції моноцитів.
3. Виявлені порушення можуть ускладнювати перебіг захворювання нирок і сприяти розвитку атеросклеротичних уражень у хворих на ХХН.
4. Отримані результати мають прогностичне значення та можуть служити критерієм ефективності терапії й обумовлюють більш активне застосування у хворих на ХХН протизапальної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Yamamoto S. Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction / S. Yamamoto, V. Kon // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2009. – N 18 (3). – P. 181–188.
2. Chronic Kidney Disease as a Predictor of Cardiovascular Disease (From the Framingham Heart Study) / N. I. Parikh, S.-J. Hwang, M. G. Larson [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – N 102 (1). – P. 47–53.
3. Schiffrin E. L. Chronic kidney disease: Effects on the cardiovascular system / E. L. Schiffrin, M. L. Lipman, J. F. Mann // *Circulation.* – 2007. – N 116. – P. 85–97.

4. Boos C. J. The relationship of circulating endothelial cells to plasma indices of endothelial damage/dysfunction and apoptosis in acute coronary syndromes: implications for prognosis / C. J. Boos, B. Balakrishnan, A. D. Blann // *Thromb. Haemost.* – 2008. – N 6. – P. 1841–1850.

5. Závada J. Circulating endothelial cells and circulating endothelial progenitors in kidney disease — victims, witnesses, or accomplices? / J. Závada, L. Kideryová, R. Pytlík // *Folia Biol (Praha).* – 2008. — N 54 (3). – P. 73–80.

6. Abbasi S. H. Expanded network of inflammatory markers of atherogenesis: where are we now? / S. H. Abbasi, M. A. Boroumand // *Open. Cardiovasc. Med. J.* – 2010. – N 4. – P. 38–44.

7. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessels wall lesions / J. Hladovec // *Physiologia bohemoslovaca.* – 1978. – Vol. 27. – P. 400.

8. Ziegler-Heitbrock L. The CD14+/CD16+ blood monocytes: their role in infection and inflammation / L. Ziegler-Heitbrock // *J. Leukoc. Biol.* – 2007. — N 81. – P. 584–592.

9. Тончій І. І. Порушення секреції прозапальних цитокінів у хворих на хронічний гломерулонефрит та хронічний пієлонефрит / І. І. Тончій, В. Ю. Гальчінська, П. С. Семенових // *Український журнал нефрології та діалізу.* – 2009. – № 3. – С. 3–6.

10. Effect of valsartan on monocyte/endothelial cell activation markers and adiponectin in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus / S. Nomura, A. Shouzu, S. Omoto [et al.] // *Thromb. Res.* – 2006. – N 117 (4). – P. 385–392.

ОСОБЛИВОСТІ ФЕНОТИПУ МОНОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК У ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ЗІ СТАНОМ ЕНДОТЕЛІУ

Дослідження виконано на моноцитах і циркулюючих ендотеліальних клітинах (ЦЕК) периферичної крові 40 хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН), 24 хворих з гіпертонічною хворобою і 12 здорових донорів. У групах хворих підвищена кількість ЦЕК і CD14⁺/CD16⁺ моноцитів. Проте найбільш виражене зростання цих параметрів відзначалось у хворих на ХХН. Порушення вмісту ЦЕК і CD14⁺/CD16⁺ клітин розглядається як додатковий фактор розвитку атеросклерозу при ХХН. Визначення вмісту ЦЕК і CD14⁺/CD16⁺ моноцитів у хворих на ХХН може мати суттєве діагностичне значення.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, циркулюючі ендотеліальні клітини, CD14⁺/CD16⁺ моноцити.

MONOCYTES PHENOTYPE PECULIARITIES IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC RENALS DISEASE IN CONNECTION WITH ENDOTHELIUM CONDITION

The investigation was performed on monocytes and circulating endothelial cells (CECs) in 40 patients with chronic kidney disease (CKD), 24 patients with arterial hypertension and 12 healthy persons. Increased numbers CECs and CD14⁺/CD16⁺ monocytes were presented in peripheral blood of both patient groups. But patients with CKD showed more pronounced elevation of this parameters. Abnormalities of CECs and monocytes may be considered as a contributing factor for atherosclerosis in CKD. Determination of CECs and CD14⁺/CD16⁺ monocytes number in patients with CKD may have important diagnostic value.

Key words: chronic kidney disease, CD14⁺/CD16⁺ monocytes, circulating endothelial cells.

UDC 616.831-006.484:616-033.2:591.482

О. Я. Главацький¹, д-р мед. наук,О. П. Робак¹, канд. мед. наук,Ахмад Хасан¹,Г. В. Хмельницький¹, канд. мед. наук,М. В. Риндюк²**МЕТАСТАЗУВАННЯ ГЛІОБЛАСТОМ У СПИННИЙ МОЗОК ЯК ВАРІАНТ ЇХ ЕКСТРАКРАНІАЛЬНОГО ПОШИРЕННЯ**

¹ Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова» НАМН України, Київ

² Великодедеркальська районна комунальна лікарня, Шумський район, Тернопільська область

Одним із частіших і найзловкісніших субтипів гліальних пухлин головного мозку є гліобластома. Мультиформна гліобластома, за різними даними, становить до 60 % усіх зловкісних гліом. У разі їх розвитку прогноз є найнесприятливішим для абсолютної більшості пацієнтів, половина з яких має час виживання менше одного року [1].

На відміну від відносно доброякісних гліом, де ефект лікування визначається, у першу чергу, хірургічним втручанням, його своєчасністю та радикальністю, лікування гліобластом завжди повинно бути комплексним. Проте навіть широке впровадження променевої, хіміо-, імунотерапії як ад'ювантних методів після хірургічного втручання істотно не вплинуло на результати їх лікування.

Короткочасністю термінів виживання при гліобластомах деякі автори пояснюють невелику кількість описаних у літературі випадків екстракраніального їх метастазування, яке більш характерне для інших субтипів зловкісних гліом,

при яких терміни виживання значно довші. Так, наприклад, для анапластичних олігодендрогліом частота метастазування лікворними шляхами у вигляді віддалених метастатичних вогнищ або лептоменінгеального гліоматозу становить до 14 % усіх пацієнтів [2; 3]. Загальноприйняте раніше положення, що зловкісні гліальні пухлини не метастазують кровоносними судинами, а тільки лікворними шляхами, і тому їх метастази не виявляються в інших органах і тканинах, також сьогодні не підтверджується. Принаймні, для гліобластом описані поодинокі випадки їх метастазування субкутанно, у підщелепні та шийні лімфовузли, кістковий мозок тощо [4–9]. Що стосується метастазування гліобластом лікворними шляхами в спинний мозок, то вони клінічно визначаються дуже рідко, і хоча частота залучення спинного мозку в цей патологічний процес в останні роки, за даними літератури, збільшилася, усі такі випадки описані в пізні терміни спостереження за хворими (понад два роки) [10–12].