

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-002:616.91

© Коллектив авторов, 2023

С.Ш. Галимова¹, А.Э. Хусаинов¹, Н.И. Абдрахманова²,
А.Т. Аляева¹, Э.Ф. Галимова¹, Г.Х. Мирсаева¹, Б.А. Ревич³
**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФАГОЦИТАРНОГО ЗВЕНА
ИММУНИТЕТА ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ
С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница № 4», г. Уфа

³ФГБУН «Институт народнохозяйственного прогнозирования» РАН, г. Москва

Цель – изучить функциональные резервы кислородзависимого метаболизма фагоцитов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) в зависимости от тяжести процесса.

Материал и методы. Обследовано 100 пациентов с данным заболеванием различной степени тяжести, включая 38 больных с тяжелыми формами ГЛПС, осложненной острой почечной недостаточностью (ОПН). Группу сравнения составили 46 здоровых индивидов. Для измерения количества фагоцитов, генерирующих активные формы кислорода, регистрировался уровень хемилюминесценции, зависящей от люминола (ЛЗХЛ). Характеристика резервных возможностей фагоцитов была оценена путем подсчета кратности отношения резерва к спонтанному свечению. Абсолютная величина резервных возможностей фагоцитов определялась вычитанием максимальной интенсивности индуцированного свечения из максимальной интенсивности спонтанного свечения.

Результаты исследования. Показатели спонтанного кислородзависимого метаболизма у пациентов с тяжелым течением ГЛПС с ОПН были выше по сравнению с пациентами со средней и тяжелой степенью тяжести ГЛПС, а показатели индуцированных кислородзависимых процессов, напротив, были ниже. Данные закономерности обуславливали более сильное падение функционального резерва у пациентов с ГЛПС, осложненной ОПН.

Заключение. Снижение резерва функциональной активности фагоцитов у пациентов с ГЛПС с клиникой ОПН указывает на срыв адаптационных возможностей организма и снижение его защитных иммунорегуляторных возможностей.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, острая почечная недостаточность, фагоциты.

S.Sh. Galimova, A.E. Khusainov, N.I. Abdrakhmanova,
A.T. Alyaeva, E.F. Galimova, G.H. Mirsaeva, B.A. Revich
**FUNCTIONAL FEATURES OF THE PHAGOCYtic LINK
OF IMMUNITY IN HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME
COMPLICATED BY ACUTE RENAL FAILURE**

The objective is to study the functional reserves of oxygen-dependent metabolism of phagocytes in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), depending on the severity of the process.

Material and methods. We examined 100 patients with the disease of varying severity, including 38 patients with severe forms of HFRS complicated by acute renal failure (ARF). The comparison group consisted of 46 healthy individuals. Luminol-dependent chemiluminescence (LDCL) recording was used to measure the number of phagocytes generating reactive oxygen species. The characteristics of the reserve capabilities of phagocytes were assessed by calculating the ratio of reserve to spontaneous luminescence. The absolute value of the reserve capabilities of phagocytes was determined by subtracting the maximum intensity of induced luminescence from the maximum intensity of spontaneous luminescence.

Results. The values of spontaneous oxygen-dependent metabolism in patients with severe HFRS with ARF were higher compared to patients with moderate and severe HFRS, and the rates of induced oxygen-dependent processes, on the contrary, were lower. These patterns determined a stronger drop in functional reserve in patients with HFRS complicated by ARF.

Conclusion. A decrease in the reserve of functional activity of phagocytes in HFRS patients with acute renal failure indicates a breakdown in the body's adaptive capabilities and a decrease in its protective immunoregulatory capabilities.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, acute renal failure, phagocytes.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), вызванная ортохантавирусами, является одним из основных природно-очаговых заболеваний у человека. Ортохантавирусы – зоонозные патогены – относятся к семейству *Nantaviridae*, роду *Orthohantavirus* [1,2]. В Волго-Уральском и Дальневосточном регионах РФ зарегистрировано около 90% всех случаев ГЛПС. Инфекция распространена в Приволжском федеральном округе. Высокие уровни заболевае-

мости ежегодно регистрируются в Республике Башкортостан [3,4].

Важным звеном ГЛПС является высвобождение цитокинов и активация иммунного ответа. Репликация вируса в легочном эпителии способствует активации альвеолярных макрофагов и дендритных клеток. Макрофаги выполняют антимикробные функции через секрецию антимикробных пептидов и образование внеклеточных ловушек что приводит к снижению барьерной функции эндотелия и

увеличению его проницаемости, а также активации кислородзависимых процессов в фагоцитах с генерацией активных форм кислорода (АФК) [5]. Избыточная продукция АФК приводит к истощению функциональной активности фагоцитов. Оценка как абсолютных, так и относительных параметров кислородзависимого метаболизма, включая емкость резерва функциональной активности фагоцитов, является важной для функционального состояния клеток крови [6].

Цель исследования – определение уровня функциональных резервов кислородзависимого метаболизма фагоцитов в крови у пациентов с острой почечной недостаточностью при ГЛПС.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты, проходившие лечение в стационаре на базе Республиканской клинической инфекционной больницы № 4 (г. Уфа). Средний возраст пациентов составил $37,4 \pm 3,1$ года. Мужчины составили 75 человек (65,8%), женщины – 25 (34,2%). Среди заболевших преобладали мужчины трудоспособного возраста от 20 до 50 лет. Обследовано 100 пациентов с ГЛПС различной степени тяжести, включая 38 больных с тяжелыми формами ГЛПС, осложненной острой почечной недостаточностью (ОПН). Группу сравнения составили 46 здоровых индивидов. Диагноз ГЛПС был поставлен на основании клинических данных и подтвержден серологически в парных сыворотках крови. Забор сыворотки крови у пациентов проводили на момент поступления в стационар. Повторный забор крови проводили в олиго- и/или анурический периоды развития заболевания [7].

Для определения функционально-метаболической активности фагоцитов использовали цельную гепаринизированную кровь, взятую из локтевых вен пациентов с ГЛПС в утреннее время по стандартной методике. Сыворотку крови до исследования хранили при температуре -20°C не более 6 месяцев. Количество фагоцитов, генерирующих АФК, измеряли при помощи регистрации уровня люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ). Для этого в 0,3 мл 0,9% раствора натрия хлорида (рН 7,2),

содержащего 10^5 М люминола, добавляли 0,1 мл клеточной суспензии и измеряли светосумму ЛЗХЛ в течение 5 мин.

Для изучения ответа фагоцитов на стимуляцию и характеристики их резервных возможностей применяли формулу, которая оценивает кратность отношения резерва к спонтанному свечению. Абсолютная величина резервных возможностей фагоцитов определялась как разница между максимальной интенсивностью индуцированного свечения и максимальной интенсивностью спонтанного свечения крови [8].

Статистический анализ проводили с использованием программы «Statistica for Windows». Методом описательной статистики вычисляли средние арифметические значения (М) и стандартные ошибки средних (m). Для проверки нормальности распределения применяли критерий Шапиро–Уилка. Поскольку распределение соответствовало нормальному, применяли t-критерий Стьюдента для сравнения групп. Статистическая значимость была установлена на уровне $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Действие хантавируса прежде всего способствует повреждению клеток почек, в том числе подоцитов, эндотелиальных, мезангиальных, тубулярных эпителиальных клеток с нарушением клубочковой фильтрации, что находит выражение в клинических проявлениях. К основным симптомам ГЛПС у пациентов с острой почечной недостаточностью, по нашим данным, относятся: олиго-/анурия, боли в поясничной области, слабость, лихорадка и повышение уровня сывороточного креатинина, которые были обнаружены у всех 38 больных, т.е. в 100% случаев. Такие симптомы, как боль в животе, микро- и макрогематурия, протеинурия, отмечались в 60-95% случаев, т.е. у большинства пациентов.

В рамках нашего исследования была проведена оценка функционально-метаболической активности фагоцитирующих клеток крови, таких как нейтрофилы и моноциты. Полученные результаты представлены в таблице.

Таблица

Изменения показателей кислородзависимого метаболизма и функционального резерва фагоцитов в сыворотке крови у пациентов с ГЛПС (М \pm m)

Пациенты с ГЛПС	Поглотительная активность		Спонтанный НСТ-тест		Функциональный резерв фагоцитов
	фагоцитарный индекс, %	фагоцитарное число	%	индекс активности	
Контроль (n=46)	23,5 \pm 4,3	3,3 \pm 0,2	9,4 \pm 2,1	0,10 \pm 0,04	66,08 \pm 1,1
Легкая форма (n=10)	28,3 \pm 3,3	3,8 \pm 0,4	10,1 \pm 1,27*	0,12 \pm 0,02	65,2 \pm 3,2
Средняя тяжесть (n=32)	54,3 \pm 5,1*	4,0 \pm 0,6	33,3 \pm 2,48	0,23 \pm 0,04	54,3 \pm 2,8*
Тяжелая форма без ОПН (n=20)	62 \pm 6,4*	6,4 \pm 0,5*	58,7 \pm 3,06*	1,2 \pm 0,07*	45,4 \pm 5,3*
Тяжелая форма с ОПН (n=38)	105,1 \pm 10,3*	10,2 \pm 0,7*	82,0 \pm 3,25*	2,1 \pm 0,06*	30,3 \pm 4,5*

Примечание. Приведены средние значения 10 измерений в каждой группе больных.

* Статистически достоверное различие от контроля ($p < 0,05$).

Фагоциты являются первыми клетками, которые подвергаются воздействию вирусов и выступают как ключевое звено в системе иммунологической защиты. Высокий показатель спонтанного теста с нитросиним тетразолием (НСТ-теста) свидетельствует о большой активности кислородзависимого метаболизма в нейтрофильных гранулоцитах [9]. Абсолютный и относительный показатели НСТ-теста у пациентов с ГЛПС при средней тяжести отмечается двукратным нарастанием, превышающим уровень контроля ($p < 0,001$). Следует отметить, что данный показатель сохраняется у пациентов достаточно длительно, даже в период реконвалесценции. Это означает, что в эндотелии сосудистых стенок отмечается ускорение перекисного окисления липидов с изменением мембранных структур, нарушением их физико-химических свойств мембран, прежде всего усилением текучести и проницаемости.

Наиболее выраженные изменения макрофагального звена отмечались у пациентов при тяжелых формах ГЛПС. Максимальное повышение показателей поглотительной активности в 4,6 раза наблюдалось при ОПН. Нарастание индекса активации у этих пациентов свидетельствует об интенсификации метаболизма в фагоцитах за счет усиления НАДФН-оксидазных ферментных систем [10], определяя тем самым энергетический потенциал и функциональный статус самих макрофагов.

Не менее важным показателем является емкость резерва функциональной активности фагоцитов. Исследование показало, что у больных с легкой степенью тяжести ГЛПС максимальные значения параметров индуцированного и спонтанного свечения крови увеличивались в два раза по сравнению с контролем. При этом функциональный резерв не менялся. У больных со средней и тяжелой степенью ГЛПС значения параметров спонтанного свечения возрастали в 4,6 и 4,8 раза соответственно. Показатели индуцированного свече-

ния в этих группах увеличивались в 4 и 2,7 раза соответственно, что указывает на большие возможности активации фагоцитов у пациентов со средней степенью тяжести болезни.

У пациентов с тяжелыми формами ГЛПС с почечной недостаточностью наблюдалось сильное падение показателей функционального резерва фагоцитов. Динамика данного параметра подтверждает наличие срыва адаптационных возможностей организма, о чем может свидетельствовать угнетение генерации АФК клетками макрофагального звена и нарушение баланса про- и антиоксидантных систем в почечной паренхиме.

Заключение

Исследования показали, что при остром процессе ГЛПС наблюдается дисбаланс параметров первичного фагоцитарного звена, особенно выраженный при тяжелых формах с клиникой ОПН с развитием неуправляемого процесса тотальной активации свободнорадикальных явлений и гиперпродукции АФК [11]. Оксидативное повреждение и снижение антиоксидантного статуса могут развиваться в почечной ткани вследствие ишемии и токсического повреждения [12]. Гиперактивация АФК приводит к истощению фагоцитарного звена системы иммунитета, что проявляется ростом абсолютных значений показателей базальных и индуцированных кислородзависимых процессов в фагоцитах на фоне истощения их функционального резерва. Емкость резерва функциональной активности фагоцитов зависит от тяжести процесса и уменьшение этого показателя может иметь диагностическую ценность.

Изменение уровня макрофагального звена у больных с тяжелым течением заболевания требует дальнейших исследований для уточнения их роли в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом и использования в качестве биомаркеров развития ОПН.

Сведения об авторах статьи:

Галимова Саида Шамильевна – ассистент кафедры терапии и сестринского дела ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)272-4173. E-mail: saida9319@mail.ru.

Хусанов Артур Эдуардович – аспирант кафедры гигиены ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)272-4173.

Абдрахманова Нурия Искандеровна – зав. инфекционным отделением № 3 ГБУЗ РКИБ № 4. Адрес: 450015, г. Уфа, ул. Запогоцкого, 37. E-mail: nuria.abdrahmanova@mail.ru.

Аляева Аэлита Тагировна – ассистент кафедры терапии и сестринского дела ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)272-4173. E-mail: saida9319@mail.ru.

Галимова Эльмира Фанисовна – д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: efgalimova@mail.ru.

Мирсаева Гульчагра Ханифовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Ревич Борис Александрович – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории прогнозирования качества окружающей среды и здоровья населения ФГНУ ИНИ РАН. Адрес: 117418, г. Москва, Нахимовский пр., 47.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hantaviridae: Current Classification and Future Perspectives / L. Laenen, V. Vergote, C. Calisher [et al.] // Viruses. – 2019. – Vol. 11. – P. 788.

2. Молекулярные аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом / С.Ш. Галимова, П.Ф. Литвицкий, К.С. Мочалов [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2023. – Т. 67. № 2. – С. 106-111.
3. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Russia / E.A. Tkachenko, A.A. Ishmukhametov, T.K. Dzagurova [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2019. – Vol. 25, N 12. – P. 2325-2328.
4. Гилязова И.Р. Ассоциация полиморфного варианта RS1127327 гена-мишени Микрон-146а ссdc6 с пониженным риском развития тяжелой формы геморрагической лихорадки с почечным синдромом у пациентов из Волго-Уральского региона России / И.Р. Гилязова, Е.А. Иванова, А.Н. Хасанова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2022. – № 2 (78). – С. 5–8.
5. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones / M. Saffarzadeh, C. Juenemann, M. Queisser [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 2. – P. e32366. doi: 10.1371.
6. Changes in selected immune parameters during acute Q fever caused by *Coxiella burnetii* / A. Krawczyk, K. Kapczyńska, R. Nowicki [et al.] // Adv. Med. Sci. – 2020. – Vol. 65. – P. 140-5.
7. Цитокиновый профиль пациентов с тяжелым течением геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью / С.Ш. Галимова, К.С. Мочалов, Н.И. Абдрахманова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15. № 1. – С. 101-107.
8. Способ диагностики степени тяжести геморрагической лихорадки с почечным синдромом по показателям функционального резерва фагоцитарного звена системы иммунитета: патент 2800407 С1 Рос. Федерация; заявл. 16.06.2023; опубл. 21.07.2023. Бюл. № 21. 2 с.
9. Ускова, Ю.Г. Динамика иммунологических показателей у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом различной степени тяжести / Ю.Г. Ускова, В.Ф. Павелкина // Практическая медицина. – 2016. – №3 (95). – С. 99-103.
10. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture / H. Jiang, H.Du, L.M. Wang [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2016. – Vol. 6. – P.1-11.
11. Hosohata, K. Role of oxidative stress in drug-induced kidney injury / K. Hosohata // International Journal of Molecular Sciences. – 2016. – Vol. 17, № 11. – P. 1826. doi: 10.3390/ijms17111826.
12. Dennis, J.M. Protective role for antioxidants in acute kidney disease / J.M. Dennis, P.K. Witting // Nutrients. – 2017. Vol. 9, № 7. doi: 10.3390/nu9070718.

REFERENCES

1. Laenen L., Vergote V., Calisher C. [et al.] Hantaviridae: Current Classification and Future Perspectives. Viruses. 2019; 11:788. (in Engl)
2. Galimova S.Sh., Litvitsky P.F., Mochalov K.S. [et al.] Molecular aspects of the pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. Pathological Physiology Experimental Therapy. 2023; 67(2):106-111. (in Russ)
3. Tkachenko E.A., Ishmukhametov A.A., Dzagurova T.K. [et al.] Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Russia. Emerg. Infect. Dis. 2019;25(12):2325-2328. (in Russ)
4. Gilyazova I.R. [et al.] Association of the polymorphic variant RS1127327 of the target gene Micron-146a cdc6 with a reduced risk of developing severe hemorrhagic fever with renal syndrome in patients from the Volga-Ural region of Russia. Yakut Medical Journal. 2022; 2 (78):5–8. (in Russ)
5. Saffarzadeh M., Juenemann C., Queisser M. [et al.] Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones. PLoS One. 2012;7 (2): e32366. doi: 10.1371. (in Engl)
6. Krawczyk A., Kapczyńska K., Nowicki R. [et al.] Changes in selected immune parameters during acute Q fever caused by *Coxiella burnetii*. Adv. Med. Sci. 2020;65:140-5. (in Engl)
7. S.Sh. Galimova, K.S. Mochalov, N.I. Abdrakhmanova [et al.] Cytokine profile of patients with severe hemorrhagic fever with renal syndrome complicated by acute renal failure. Journal of Infectology. 2023; 15(1):101-107. (in Russ)
8. Sposob diagnostiki stepeni tjazhesti gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom po pokazateljam funkcional'nogo rezerva fagocitarnogo zvena sistemy immuniteta (A method for diagnosing the severity of hemorrhagic fever with renal syndrome according to the indicators of the functional reserve of the phagocytic link of the immune system): patent 2800407 C1 Ros. Federacija; zajavl. 16.06.2023; opubl. 21.07.2023. Bjul. 21:2. (in Russ)
9. Uskova Yu.G., Pavelkina V.F. Dynamics of immunological parameters in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome of varying severity. Practical medicine. 2016;3(95):99-103. (in Russ)
10. Jiang H., Du H., Wang L.M. [et al.] Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture. Front Cell Infect Microbiol. 2016;6:1-11. (in Engl)
11. Hosohata K. Role of oxidative stress in drug-induced kidney injury // International Journal of Molecular Sciences. 2016;17(11). (in Engl) doi: 10.3390/ijms17111826.
12. Dennis, J.M. Witting P.K. Protective role for antioxidants in acute kidney disease. Nutrients. 2017; 9(7). (in Engl) doi: 10.3390/nu9070718.

УДК 616.1

© Коллектив авторов, 2023

А.В. Максимов^{1,2}, А.К. Фейсханов²,
 Д.В. Григорян², И.М. Садреева¹, А.А. Садреева³
**ВЛИЯНИЕ ДИАМЕТРА АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ ФИСТУЛЫ
 НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ СИНДРОМА ВЫСОКОГО ПОТОКА
 И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ,
 НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ**

¹ГАОУЗ «Республиканская клиническая больница»

Минздрава Республики Татарстан, г. Казань

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
 имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Цель. Оценить частоту синдрома высокого потока у пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа и его влияние на развитие хронической сердечной недостаточности в зависимости от диаметра нативной артериовенозной фистулы.