



УДК:616.611-002-053.2-036

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ У ДЕТЕЙ

И.Г. ХМЕЛЕВСКАЯ
И.И. ЖИЗНЕВСКАЯ
Н.С. РАЗИНЬКОВА

*Курский государственный
медицинский университет*

e-mail: irbryanceva@yandex.ru

Проведена динамическая оценка показателей иммунного статуса 139 детей в течение первого года от момента манифестации гломерулонефрита. Установлено, что активность иммунного воспаления при остром гломерулонефрите максимальна лишь в течение первых месяцев болезни.

Ключевые слова: гломерулонефрит, иммунный статус, дети.

В последние годы среди гломерулонефритов, манифестирующих в детском возрасте, отмечается существенное увеличение частоты развития хронических форм [1, 8, 12]. В науке и практике окончательно не решен вопрос, трансформируется ли острый гломерулонефрит (ОГН) в хронический (ХГН), или иммунопатологический процесс имеет первично хроническое течение [3, 5, 7]. По-прежнему прогнозировать течение и исход заболевания в каждом отдельном случае весьма затруднительно.

По имеющимся данным гломерулонефрит рассматривают как иммуноопосредованное заболевание с диффузным пролиферативно-экссудативным поражением клубочкового аппарата почек, обусловленное дисбалансом регуляторных механизмов иммунокомпетентных клеток и клеток почечного клубочка с вовлечением в патологический процесс других компонентов почечной ткани [4, 6, 9]. Однако значение отдельных иммунных нарушений в формировании гломерулонефрита, особенно у детей, остается мало изученным, нет единого мнения о дифференцированных механизмах иммунопатогенеза острого и хронического гломерулонефритов.

До настоящего времени по-прежнему не решены вопросы оценки прогноза течения и исхода гломерулонефрита, возникшего в детском возрасте, на основании анализа изменений клинико-лабораторных показателей в начальной стадии заболевания [2, 3].

Цель исследования – изучить параметры иммунного статуса в момент манифестации и в динамике заболевания при остром и хроническом гломерулонефрите у детей.

Материалы и методы исследования. В период с 2000-го по 2012 год на базе ОГУЗ «Областная детская клиническая больница г. Курска» нами было проведено комплексное общеклиническое обследование 139 детей в возрасте 7-16 лет с впервые возникшими проявлениями гломерулонефрита. В исследование включали детей с впервые возникшими проявлениями гломерулопатий, без признаков нефротического синдрома, сопутствующей соматической и наследственной патологии, затрудняющей постановку диагноза и интерпретацию лабораторных показателей, при наличии информированного согласия больных или родственников на участие в исследовании. Разрешение этического комитета на проведение исследования получено. В качестве контрольной группы обследованы 20 здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту. Здоровыми считали детей без каких-либо признаков патологии внутренних органов, не имеющих хронических очагов инфекции, не болевших вирусными или острыми бактериальными инфекциями в течение последнего месяца.

Во всех случаях проводился ретроспективный и проспективный анализ первичной медицинской документации (амбулаторная карта больного, история болезни стационарного больного), при этом оценивали анамнестические данные, клинический статус, гематологические, биохимические показатели, иммунный статус.

В исследовании все дети с гломерулонефритами были госпитализированы в первые $3,0 \pm 0,82$ дня от момента появления клинической симптоматики. В дальнейшем наблюдение за пациентами осуществляли в течение года от дебюта заболевания. Лабораторные тесты и оценку состояния проводили при поступлении, через 45 дней и через год от начала заболевания.

По окончании 12 месяцев наблюдения ретроспективно дети были разделены на две группы в зависимости от исхода заболевания. При наличии мочевого синдрома более одного года диагностировали хронический гломерулонефрит. Клиническая форма заболевания устанавливалась на основании классификации, принятой на Всесоюзном симпозиуме в г. Виннице (1976 г.) [5]. Таким образом, из 139 наблюдавшихся детей у 103 (74%) было отмечено клиническое выздоровление – «острый гломерулонефрит», а у 36 (26%) диагностирован «хронический гломерулонефрит».



Оценку иммунного статуса детей проводили путем определения уровня C_3 -, C_{3a} -компонентов комплемента, ЦИК, содержания показателей гуморального иммунного ответа (IgA, IgM, IgG, CD20+ лимфоцитов), клеточного иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+, CD25+, CD95+, CD3+HLA-DR лимфоцитов), концентрации провоспалительных (ИЛ-1 β , ФНО, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-1Ra) цитокинов [11].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднюю арифметическую (M) и среднее квадратичное отклонение (σ). Достоверность различий сравниваемых показателей определяли с помощью t критерия Стьюдента. Для оценки зависимости параллельных изменений качественных и количественных показателей рассчитывали коэффициенты ранговой (Спирмена) и линейной (Пирсона) корреляции, дискриминантный анализ. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$ [10].

Результаты исследования и их обсуждение. Нами было проведено сравнительное изучение иммунологических показателей в момент манифестации и в динамике заболевания для определения их роли в формировании хронического исхода заболевания.

Установлено, что в периоде начальных проявлений при остром и хроническом гломерулонефрите в сыворотке крови отмечается достоверно значимое снижение C_3 - и C_{3a} -компонентов комплемента, повышение содержания ЦИК, более выраженное у детей с ХГН, что может свидетельствовать об активации системы комплемента, усилении образования и замедлении элиминации иммунных комплексов (таблица).

Таблица

Содержание цитокинов в сыворотке крови детей в периоде манифестации гломерулонефрита

| Показатели | Единицы измерения | Контрольная группа | Острый гломерулонефрит | Хронический гломерулонефрит |
|--------------|-------------------|--------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| | | 1 | 2 | 3 |
| ИЛ-1 β | пг/мл | 3,24 \pm 0,37 | 6,68 \pm 0,60* ¹ | 7,46 \pm 0,67* ¹ |
| ФНО | пг/мл | 8,06 \pm 0,72 | 42,61 \pm 4,69* ¹ | 36,01 \pm 3,30* ¹ |
| ИЛ-8 | пг/мл | 51,40 \pm 5,21 | 85,41 \pm 7,67* ¹ | 74,81 \pm 8,01* ¹ |
| ИЛ-4 | пг/мл | 9,73 \pm 0,88 | 24,52 \pm 2,70* ¹ | 11,46 \pm 1,21* ² |
| ИЛ-1Ra | пг/мл | 212,40 \pm 20,59 | 196,09 \pm 20,46 | 94,42 \pm 8,49* ^{1,2} |

Примечание: 1. * – ($p < 0,05$); 2. Цифра рядом со звездочкой указывает на группу, по отношению к которой различия достоверны

У детей обеих групп наблюдалось снижение относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов и повышение уровня основных классов иммуноглобулинов – IgA, IgG, IgM.

Кроме того, у пациентов с острым гломерулонефритом было установлено достоверное повышение абсолютного содержания CD3+ лимфоцитов в 1,5 раза по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,05$), в то время как в группе с ХГН статистических отличий от контроля не выявлено. Уровень Т-хелперов (CD4+ лимфоцитов) при остром и хроническом течении гломерулонефрита был в 1,3 раза и 1,5 раза соответственно выше показателя здоровых детей ($p < 0,05$). Содержание цитотоксических CD8+ лимфоцитов у пациентов с ОГН достоверно не отличалось от контрольных значений, а у детей с хроническим ГН концентрация CD8+ лимфоцитов оказалась в 1,3 раза выше по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Экспрессия активационных маркеров – CD25, CD95, HLA-DR у больных с ХГН была выше здоровых детей в 1,5 раза, 1,7 раза, 1,4 раза соответственно ($p < 0,05$) (табл. 1). Выявленные особенности, возможно, свидетельствуют о развитии активного иммунного воспаления, и тем самым могут быть маркерами более неблагоприятного прогноза, формирования хронического течения заболевания.

По нашим данным период активных проявлений ГН у пациентов обеих групп характеризовался провоспалительной цитокинемией. Концентрация ИЛ-1 β повышалась при остром течении заболевания в 2,1 раза, а у детей с ХГН – в 2,3 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Уровень ФНО увеличивался у пациентов с острым ГН в 5,3 раза, у детей с хроническим течением заболевания – в 4,5 раза по отношению к контрольным значениям ($p < 0,05$), а содержание ИЛ-8 оказалось выше контроля у детей с ОГН в 1,7 раза, а при ХГН – в 1,5 раза ($p < 0,05$) (табл. 2). Выявленное нами статистически значимое повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО, ИЛ-8) может свидетельствовать о высокой активности иммунного воспаления на начальном этапе заболевания и его патогенетической значимости в развитии данной патологии.

Уровень ИЛ-1Ra у обследованных детей с ХГН оказался в 2,3 раза ниже показателей здоровых, в то время как у пациентов с ОГН статистических отличий от контроля не установлено ($p < 0,05$). Концентрация ИЛ-4 у детей с острым течением заболевания повышалась и была в 2,5 раза выше кон-



трольных значений. У пациентов с хроническим ГН значительных изменений продукции ИЛ-4 не отмечено ($p < 0,05$) (таблица).

Учитывая выявленные иммунные нарушения, представляло интерес дальнейшее изучение показателей иммунного статуса у детей с острым и хроническим гломерулонефритом в динамике – через 45 дней и через 12 месяцев от момента манифестации клинической симптоматики.

При этом через 45 дней от момента манифестации ГН у пациентов с последующим клиническим выздоровлением на фоне стойкого регресса симптомов заболевания выявлена нормализация уровня C_3^- , C_{3a} -компонентов системы комплемента, ЦИК, концентрации IgA и IgM. Изменения субпопуляционного состава лимфоцитов компенсировались: увеличилось содержание $CD20^+$ -лимфоцитов, практически достигал контрольных значений уровень лимфоцитов с фенотипами $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, снижался уровень $CD25^+$, $CD95^+$, $CD3^+$ -HLA-DR – лимфоцитов. Кроме того, к этому сроку наблюдения на фоне снижения содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО, ИЛ-8 достоверно повышалась концентрация противовоспалительных цитокинов ИЛ-1Ra и ИЛ-4. Вероятно, при остром гломерулонефрите в динамике происходит постепенное восстановление нарушений иммунного статуса и регресс активности иммунопатологического процесса.

В отличие от острого ГН при хроническом течении ГН через 45 дней уровни C_3^- и C_{3a} -компонентов комплемента оставались в 1,4 и 1,3 раза соответственно ниже контрольных значений ($p < 0,05$), а содержание ЦИК оставалось повышенным. Исходно сниженный уровень $CD20^+$ -лимфоцитов практически нормализовался. Концентрация IgA и IgG нарастала в динамике, и оказалась в 2,3 и 1,8 раза соответственно выше контрольных значений ($p < 0,05$), а IgM – снизилась в 1,7 раза по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$). К этому сроку наблюдения отмечалось снижение количества $CD3^+$ -лимфоцитов до контрольных значений, уровень $CD4^+$ и $CD8^+$ -лимфоцитов, напротив, продолжал повышаться по сравнению с исходными данными. Содержание $CD25^+$, $CD95^+$ и $CD3^+$ -HLA-DR-лимфоцитов нарастало и оказалось в 1,9 раза, в 2,0 раза и в 1,9 раза соответственно больше контроля ($p < 0,05$).

У детей с ХГН через 45 дней содержание сывороточных цитокинов с провоспалительной активностью продолжало нарастать: ИЛ-1 β – в 1,7 раза, ФНО – в 1,3 раза и ИЛ-8 – в 1,4 раза по сравнению с дебютом заболевания ($p < 0,05$), а уровень противовоспалительных цитокинов в динамике существенно не изменялся.

Через 12 месяцев от момента появления клинических симптомов у детей с ОГН достоверно значимых отклонений в иммунном статусе не отмечено, в то время как, у пациентов с хроническим течением ГН сохранялись статистически значимые иммунные нарушения. В частности, у этих пациентов содержание C_3^- и C_{3a} -компонентов комплемента оказалось в 1,3 и 1,2 раза соответственно ниже показателей здоровых детей ($p < 0,05$), а уровень ЦИК превышал контрольные значения в 1,7 раза ($p < 0,05$). Кроме того, сохранялась повышенная концентрация IgA и IgG. Содержание $CD3^+$, $CD4^+$ -лимфоцитов практически нормализовалось, а уровень цитотоксических $CD8^+$ -лимфоцитов увеличился в динамике и оказался в 1,7 раза выше показателей контрольной группы ($p < 0,05$). Экспрессия активационных маркеров $CD25$, HLA-DR и индуктора апоптоза – $CD95$ оставалась выше контроля в 1,3 раза, 1,5 раза и 2,0 раза соответственно ($p < 0,05$).

Наряду с этим, у больных с ХГН сохранялись признаки дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов. При этом уровень ИЛ-1 β , ФНО и ИЛ-8 превышал контрольные значения в 2,5 раза, 2,2 раза, 1,2 раза соответственно ($p < 0,05$). Содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-4 не отличалось от контроля ($p < 0,05$), а концентрация ИЛ-1Ra оставалась в 1,3 раза ниже показателей здоровых ($p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, по нашим данным развитие острого гломерулонефрита у детей характеризуется гиперпродукцией иммуноглобулинов А, М, G, увеличением содержания $CD4^+$ -лимфоцитов, гиперэкспрессией активационных маркеров $CD25$, $CD95$, HLA-DR, синергичным повышением уровня про – (ИЛ-1 β , ФНО, ИЛ-8) и противовоспалительного цитокина ИЛ-4, купирующимися к концу первого года от момента появления первых признаков заболевания.

В отличие от острого, при хроническом гломерулонефрите в периоде манифестации отмечаются более выраженные и стойкие в динамике иммунные нарушения, характеризующиеся повышенным содержанием иммуноглобулинов А и G, увеличением уровня $CD8^+$ -лимфоцитов, гиперэкспрессией маркеров активации ($CD25$, $CD95$ и HLA-DR), сохраняющиеся в течение первого года от начала заболевания.

Формирование хронического гломерулонефрита у детей сопровождается усугубляющимся в течение первого года заболевания дисбалансом про- (ИЛ-1 β , ФНО, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-1Ra) цитокинов.

Максимальной статистической значимостью в прогнозировании развития хронического течения гломерулонефрита у детей обладают: в периоде манифестации – устойчивое снижение уровня C_3^- , C_{3a} -компонентов комплемента, повышение экспрессии $CD25$, ФНО, ЦИК; через 45 дней от момен-



та начала заболевания – увеличение содержания CD95⁺-лимфоцитов, ИЛ-1β, ФНО, ИЛ-1Ra, IgA, CD25⁺-лимфоцитов; через 12 месяцев – увеличение уровня ФНО, экспрессии CD95, HLA-DR.

Литература

1. Борисова, Т.П. Прогнозирование исхода острого гломерулонефрита с нефритическим синдромом у детей / Т.П. Борисова // Перинатология и педиатрия. – 2010. – № 1. – С. 158-161.
2. Жизневская, И.И. Клинико-лабораторные особенности гломерулопатий в детском возрасте / И.И. Жизневская, И.Г. Хмелевская // Врач-аспирант. – 2012 – № 4.- С. 76-84.
3. Жизневская, И.И. Прогностические критерии хронизации гломерулопатий в детском возрасте / И.И. Жизневская, И.Г. Хмелевская // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7. – С. 319-323.
4. Жизневская, И.И. Особенности цитокинового профиля при гломерулопатиях у детей / И.И. Жизневская, И.Г. Хмелевская // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – Курск, 2013. – № 1. – С. 62-66.
5. Игнатова, М.С. Гломерулопатии у детей / М.С. Игнатова // Педиатрия. – 2011. – Т. 90. – № 3. – С. 125-127.
6. Лоскутова, С.А. Эпидемиология, особенности течения, исходы и прогноз при остром постинфекционном гломерулонефрите у детей / С.А. Лоскутова, А.В. Чупрова // Рос. педиатр. журн. – 2007. – № 4. – С. 31-33.
7. Макарова, Ю.А. Ретроспективная оценка течения хронического гломерулонефрита, дебютировавшего в детском возрасте / Ю.А. Макарова, А.Н. Шишкин, М.В. Эрман // Нефрология. – 2006. – Т. 10. – № 3. – С. 38-42.
8. Поголяева, Ю.А. Клинико-иммунологические особенности сахарного диабета I типа у детей, проживающих в Курской области в зависимости от давности заболевания / Ю.А. Поголяева, И.Г. Хмелевская // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 4. – С. 84-89.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 312с.
10. Фримель Г. Иммунологические методы / Г. Фримель. – М.: Медицина, 1987. – 472 с.
11. Шишкин, А.Н. Особенности течения хронического гломерулонефрита, дебютировавшего в детском возрасте / А.Н. Шишкин, Ю.А. Макарова, М.В. Эрман // Терапевт. арх. – 2007. – Т. 79. – № 6. – С. 52-56.

PROGNOSTICAL IMPORTANCE OF IMMUNOLOGICAL PARAMETRES IN CHILDREN GLOMERULOPATHY

I.G. KHMELEVSKAYA
I.I. ZHIZNEVSKAYA
N.S. RAZYINKOVA

Kursk State Medical University

e-mail: irbryanceva@yandex.ru

Were investigated dynamic parameters of immune status in 139 children during the first year with manifestation of glomerulonephritis. It is proved, that activity of immune inflammation in acute glomerulonephritis was maximal only in first weeks of disease onset.

Key words: glomerulonephritis, children, immune status.