

УДК 616.611-002-053.2-036

ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ У ДЕТЕЙ

Жизневская И.И., Хмелевская И.Г., Разинькова Н.С., Калинина З.Н.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, e-mail: irbryanceva@yandex.ru.

В статье приводятся и обсуждаются результаты наблюдения 139 детей, госпитализированных по поводу дебюта гломерулонефрита. Впервые проведена комплексная оценка иммунного статуса у детей в момент манифестации и в динамике заболевания с изучением особенностей клеточного, гуморального звеньев иммунитета, цитокинового статуса. Установлено, что активность иммунного воспаления при остром гломерулонефрите максимальна лишь в периоде манифестации. Напротив, при формировании хронического течения заболевания активация иммунной системы характеризуется более глубокими изменениями и сохраняется на высоком уровне в течение всего срока наблюдения. Изучение показателей иммунного статуса у детей позволило определить прогностическую значимость отдельных иммунологических показателей в определении риска развития хронического гломерулонефрита в детском возрасте. На основании многофакторного анализа результатов комплексной динамической оценки показателей гуморального, клеточного иммунитета, а также цитокинового статуса определены статистически значимые иммунные предикторы, позволяющие прогнозировать характер течения гломерулонефрита у детей школьного возраста, начиная с момента его манифестации, что может позволить своевременно начинать патогенетическую терапию в соответствии с тяжестью иммунопатологического процесса и улучшить дальнейший прогноз.

Ключевые слова: гломерулонефрит, иммунный статус, дети, прогноз

IMMUNE STATUS' DYNAMICS IN ACUTE AND CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN

Zhiznevskaya I.I., Khmelevskaya I.G., Razyinkova N.S., Kalinina Z.N.

Kursk state Medical University, Kursk, e-mail: irbryanceva@yandex.ru.

Results of the long-term following up of 139 children who have been hospitalized with manifestation of glomerulonephritis are observed. Complex assessment of immune system including studying of the peculiarities of cellular, humoral immunity and cytokine status in children at manifestation and further during the course of the disease was conducted for the first time. It was found that activity of the immune inflammation in acute glomerulonephritis is maximal just during manifestation. In case of chronic course of disease Immune system activation was characterized by more prominent changes which persisted at the high level during the time of following up. The results of assessment of immune status in such children allowed to determine the prognostic value of different immunological measurements in determining of risk chronic glomerulonephritis development in childhood. Beginning from the moment of manifestation of the disease statistically significant immune predictors which allow to make prognosis of the course of glomerulonephritis in school aged children were determined on base of multifactor analysis of the results of complex dynamic assessment of humoral, cellular immune factors and cytokines what may lead to early initiation of pathogenetic therapy corresponding to the severity of immunopatological process and improvement of further prognosis of the disease.

Keywords: glomerulonephritis, immune status, children, prognosis

В современной клинической практике особую актуальность представляет проблема ранней диагностики и своевременного адекватного лечения гломерулонефрита (ГН) у детей, что обусловлено как высокой распространенностью заболевания, так и тяжестью его течения, сложностью терапии и неоднозначностью прогноза [2, 5].

В последние годы среди гломерулонефритов, манифестирующих в детском возрасте, отмечается существенное увеличение частоты развития хронических форм [9]. В науке и практике окончательно не решен вопрос, трансформируется ли острый гломерулонефрит (ОГН) в хронический (ХГН), или иммунопатологический процесс имеет первично хроническое течение [1, 3]. 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, 5]. 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, 6].

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

Материалы и методы исследования

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 (средний возраст $10,03 \pm 0,09$ года) с впервые возникшими проявлениями гломерулонефрита. Критериями включения в исследование являлись дети с впервые возникшими проявлениями гломерулопатий в возрасте от 7 до 16 лет, госпитализированные в период манифестации заболевания, не имеющие нефротического синдрома, сопутствующей соматической и наследственной патологии, затрудняющей или делающей невозможной постановку диагноза и интерпретацию лабораторных показателей, информированное согласие 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.

Во всех случаях осуществлялся ретроспективный и проспективный анализ первичной медицинской документации (амбулаторная карта больного, история болезни стационарного больного), при этом оценивали анамнестические данные, клинический статус, гематологические, биохимические показатели; проводилось комплексное иммунологическое обследование.

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 [8].

В исследовании все дети с гломерулонефритом были госпитализированы впервые $3,0 \pm 0,82$ 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».

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 $p < 0,05$ [7].

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 (табл. 1).

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 (табл. 1).

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 ОГН 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 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; 1,7; 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.

Период активных проявлений ГН у пациентов обеих групп характеризовался провоспалительной цитокинемией (табл. 2).

Таблица 1
Иммунные нарушения в периоде манифестации гломерулонефрита у детей

Показатели	Единицы измерения	Контрольная группа	Острый гломеруло-нефрит	Хронический гломерулонефрит
		1	2	3
C ₃ -компонент комплемента	мг/л	72,67 ± 4,23	64,01 ± 3,16 ^{*1}	49,80 ± 3,18 ^{*1,2}
C _{3a} -компонент комплемента	нг/мл	43,77 ± 3,59	29,35 ± 2,93 ^{*1}	20,84 ± 1,81 ^{*1,2}
ЦИК	у.е.	29,242,50	40,93 ± 4,09 ^{*1}	64,33 ± 5,79 ^{*1,2}
CD20 ⁺ -лимфоциты	%	14,73 ± 3,33	9,10 ± 0,83 ^{*1}	7,40 ± 0,67 ^{*1,2}
	10 ⁹ /л	0,38 ± 0,04	0,15 ± 0,01 ^{*1}	0,20 ± 0,02 ^{*1,2}
IgA	г/л	1,15 ± 0,09	1,56 ± 0,14 ^{*1}	2,09 ± 0,19 ^{*1,2}
IgG	г/л	11,06 ± 1,08	15,47 ± 1,14 ^{*1}	18,93 ± 1,60 ^{*1,2}
IgM	г/л	1,45 ± 0,15	1,94 ± 0,21 ^{*1}	2,84 ± 0,25 ^{*1,2}
CD3 ⁺ -лимфоциты	%	55,76 ± 1,62	59,50 ± 6,54	54,90 ± 4,94
	10 ⁹ /л	1,22 ± 0,10	1,79 ± 0,17 ^{*1}	1,49 ± 0,14
CD4 ⁺ -лимфоциты	%	33,56 ± 2,89	38,60 ± 3,56	41,01 ± 3,51 ^{*1}
	10 ⁹ /л	0,48 ± 0,04	0,62 ± 0,05 ^{*1}	0,70 ± 0,06 ^{*1}
CD8 ⁺ -лимфоциты	%	28,57 ± 2,76	29,01 ± 2,61	33,01 ± 2,97
	10 ⁹ /л	0,40 ± 0,04	0,48 ± 0,03	0,52 ± 0,42 ^{*1}
CD3 ⁺ -HLA-DR-лимфоциты	%	8,19 ± 0,81	12,84 ± 1,41 ^{*1}	18,90 ± 1,70 ^{*1,2}
	10 ⁹ /л	0,22 ± 0,01	0,27 ± 0,02 ^{*1}	0,32 ± 0,03 ^{*1,2}
CD25 ⁺ -лимфоциты	%	10,36 ± 0,57	13,12 ± 1,18 ^{*1}	15,25 ± 1,53 ^{*1,2}
	10 ⁹ /л	0,24 ± 0,01	0,29 ± 0,01 ^{*1}	0,34 ± 0,02 ^{*1,2}
CD95 ⁺ -лимфоциты	%	3,91 ± 0,48	4,54 ± 0,41 ^{*1}	6,01 ± 0,54 ^{*1,2}
	10 ⁹ /л	0,11 ± 0,01	0,15 ± 0,01 ^{*1}	0,19 ± 0,01 ^{*1,2}

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

Таблица 2
Содержание цитокинов в сыворотке крови детей в периоде манифестации гломерулонефрита

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

При этом концентрация ИЛ-1β 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 ОГН 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-1β, 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 контрольных значений. У пациентов с ХГН значительных изменений продукции ИЛ-4 не отмечено ($p < 0,05$) (табл. 2).

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.

Через 45 дней от момента дебюта 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 ОГН в динамике происходит постепенное восстановление нарушений иммунного статуса и регресс активности иммунопатологического процесса.

В отличие от ОГН 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; в 2,0 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; 1,5 и 2,0 раза соответственно ($p < 0,05$). Наряду с этим у больных с ХГН сохранялись признаки дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов.

Заключение

Таким образом, развитие ОГН 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 ХГН 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 ХГН 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 момента начала заболевания – увеличение содержания $CD95^+$ -лимфоцитов, ИЛ-1 β , ФНО, ИЛ-1Ra, IgA, $CD25^+$ -лимфоцитов; через 12 месяцев – увеличение уровня ФНО, экспрессии CD95, HLA-DR.

Список литературы

1. Борисова Т.П. Прогнозирование исхода острого гломерулонефрита с нефритическим синдромом у детей // Перинатология и педиатрия. – 2010. – № 1. – С. 158–161.
2. Жизневская И.И., Хмелевская И.Г. Клинико-лабораторные особенности гломерулопатий в детском возрасте // Врач-аспирант. – 2012 – № 4. – С. 76–84.
3. Жизневская И.И., Хмелевская И.Г. Прогностические критерии хронизации гломерулопатий в детском возрасте // 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 // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 3. – С. 125–127.
6. Поголяева Ю.А., Хмелевская И.Г. Клинико-иммунологические особенности сахарного диабета I типа у детей, проживающих в Курской области в зависимости от давности заболевания // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 4. – С. 84–89.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 312 с.
8. Фримель Г. Иммунологические методы. – М.: Медицина, 1987. – 472 с.
9. 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.

References

1. Borisova T.P. *Perinatology i pediatria*, 2010, no.1, pp. 158–161.

2. Zhiznevskaya I.I., Khmelevskaya I.G. *Brach-aspirant*, 2012, no.4, pp. 76–84.
3. Zhiznevskaya I.I., Khmelevskaya I.G. *Fundamentalnye issledovaniya*, 2012, no.7, pp. 319–323.
4. Zhiznevskaya I.I., Khmelevskaya I.G. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»*, 2013, no. 1, pp. 62–66.
5. Ignatova M.S. *Pediatriya*, 2011, no. 3, pp. 125–127.
6. Povolayaeva Y.A., Khmelevskaya I.G. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»*, 2010, no. 4, pp. 84–89.
7. Rebrova O.Y. [Statisticheskiy analiz medicinskih daniy. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTIKA]. M., Media Sfera, 2003. 312 p.
8. Friemel G.M. *Medicina*, 1987. 472 p.
9. Shishkin A.N., Makarova Yu.A., Ehrman M.V. *Terapevticheskiy archiv*, 2007, no. 6, pp. 52–56.

Рецензенты:

Юдина С.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск;

Калуцкий П.В., д.м.н., профессор, проректор по научной работе и инновациям, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск.

Работа поступила в редакцию 14.03.2014.