

УДК 616.611-002-053.2-036

**ИММУННЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ХРОНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ****Жизневская И.И., Хмелевская И.Г., Разинькова Н.С., Калинина З.Н.,
Миненкова Т.А.***ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Курск, e-mail: irbryanceva@yandex.ru*

В современной медицине особо актуальной представляется задача раннего прогнозирования характера течения гломерулонефрита у детей. Для выявления зависимости измененных иммунологических показателей между собой и выделения иммунных нарушений, взаимосвязанных с хроническим характером течения изучаемой патологии, проведен многофакторный корреляционный анализ (по методу Спирмена и Пирсона). Показано, что в случае развития острого гломерулонефрита активность иммунного воспаления максимальна лишь в периоде клинического дебюта и купируется в течение первого года от момента манифестации. Иммунные нарушения в периоде манифестации при хроническом гломерулонефрите являются более стойкими, и активность воспаления сохраняется на высоком уровне в течение срока наблюдения. Исходя из результатов дискриминантного анализа, можно рекомендовать выявленные показатели в качестве предикторов хронического течения гломерулонефрита у детей.

Ключевые слова: гломерулонефрит, иммунный статус, дети, прогноз

IMMUNE PREDICTORS OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN**Zhiznevskaya I.I., Khmelevskaya I.G., Razinkova N.S., Kalinina Z.N., Minenkova T.A.***Kursk state Medical University, Kursk, e-mail: irbryanceva@yandex.ru*

In modern medicine one of important problems is early prediction of children's glomerulonephritis. A multifactorial correlation analysis (by Spearman and Pirson's method) has been conducted for the revelation of interdependency of modified immunological indicators and for the defining of immune violations that are interrelated to the chronic nature of the course of pathology under research. It is shown that in case of progressing of acute glomerulonephritis the activity of immune inflammation is maximal only during the period of clinical onset and it is reserved during the first year since the moment of manifestation. The immune disturbances during the period of manifestation of chronic glomerulonephritis are the most stable and the activity of inflammation remains at high level during the term of observation. According to the results of discriminatory analysis we can recommend the usage of the revealed indices as predictors of chronic course of children's glomerulonephritis.

Keywords: glomerulonephritis, immune status, children, prognosis

Интерес к проблеме гломерулонефрита в последние годы не только не ослабевает, но и привлекает все большее внимание клиницистов в связи с распространённостью гломерулопатий в детском возрасте, склонностью патологического ренального процесса к прогрессированию, развитию необратимых изменений, приводящих к хронической почечной недостаточности и инвалидизации пациентов, определяя необходимость ранней диагностики данной патологии [2, 3, 6].

Поскольку гломерулонефрит является иммунообусловленным заболеванием, а решающее значение в патогенезе этого заболевания играет дисбаланс иммунной системы, изучение роли иммуновоспалительных механизмов в формировании варианта течения заболевания, дальнейшая расшифровка клеточно-молекулярных механизмов при остром и хроническом воспалении в почке остается в настоящее время актуальным и перспективным направлением для прогнозирования исхода [1, 4, 5, 9].

С учетом обсуждаемой роли хронического воспаления и аутоиммунных реак-

ций в развитии и прогрессировании гломерулярной патологии можно полагать, что важное значение в своевременной диагностике будет иметь выявление иммунологических предикторов хронического течения заболевания.

Цель исследования – выявить зависимость измененных иммунологических показателей между собой и выделить иммунные нарушения, взаимосвязанные с хроническим характером течения гломерулонефрита 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 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.). 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.

Анализ динамических изменений иммунного статуса больных гломерулопатиями в сравнении с группой здоровых детей, показал, что в период манифестации как острого, так и хронического гломерулонефрита преобладают признаки активного иммунного воспаления.

В динамике при остром ГН, начиная со второго месяца заболевания, регистрировалась постепенная нормализация показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, восстановление цитокинового баланса, что свидетельствовало о снижении активности иммунного воспаления.

Напротив, при хроническом ГН в течение первого года заболевания иммунный статус характеризовался признаками персистирующего иммунного воспаления. У этих детей и через 12 месяцев от начала заболевания сохранялись статистически значимые иммунные нарушения. В частности, в течение всего срока наблюдения сохранялась гипоккомplementемия (сниженный уровень C_3 - и C_{3a} -компонентов комплемента), гиперпродукция ЦИК, повышенная концентрация IgA и IgG; регистрировался дисбаланс в системе клеточного иммунитета (нормализация хелперной популяции (CD4), высокие уровни цитотоксических CD8⁺-, CD25⁺-, CD95⁺- и CD3⁺-HLA-DR-лимфоцитов). Наряду с этим нарастали признаки дисбаланса цитокинов – повышение уровня ИЛ-1 β , ФНО, ИЛ-8 на фоне снижения ИЛ-1Ra.

Выявленные изменения иммунного статуса и цитокинового профиля у пациентов с хроническим ГН в динамике заболевания, возможно, способствуют поддержанию и прогрессированию патологического процесса в почках, что определяет формирование его дальнейшего хронического течения.

Для определения взаимосвязей выявленных иммунных нарушений при хроническом течении ГН нами проведен корреляционный анализ иммунологических показателей и риска хронического исхода по методу Спирмена.

Установлено, что в периоде манифестации хронический исход гломерулонефрита напрямую коррелирует с уровнем CD8⁺-лимфоцитов ($r_s = +0,78$), ЦИК ($r_s = +0,77$), ФНО ($r_s = +0,75$), CD3⁺-HLA-DR- ($r_s = +0,60$), CD95⁺-лимфоцитов ($r_s = +0,59$), а обратная корреляция определяется с уровнем C_3 -, C_{3a} -компонентов комплемента ($r_s = -0,77$), содержанием CD25⁺- ($r_s = -0,74$), CD3⁺-лимфоцитов ($r_s = -0,58$) (рис. 1).

В динамике через 45 дней положительные корреляции хронического исхода установлены с уровнем ИЛ-1 β ($r_s = +0,78$), IgA ($r_s = +0,77$), ФНО ($r_s = +0,76$), CD25⁺- ($r_s = +0,76$), CD95⁺- ($r_s = +0,72$), CD4⁺- ($r_s = +0,68$), CD20⁺-лимфоцитов ($r_s = +0,53$), ИЛ-8 ($r_s = +0,52$), ЦИК ($r_s = +0,52$), а отрицательные – с содержанием ИЛ-1Ra ($r_s = -0,76$), ИЛ-4 ($r_s = -0,75$), CD3⁺-лимфоцитов ($r_s = -0,60$), C_3 -, C_{3a} -компонентов комплемента ($r_s = -0,57$).

Через 12 месяцев хронический вариант течения заболевания коррелировал с уровнем ФНО ($r_s = +0,77$), ЦИК ($r_s = +0,74$), $CD3^+$ -HLA-DR- ($r_s = +0,75$), $CD20^+$ - ($r_s = +0,76$), $CD95^+$ - ($r_s = +0,62$), $CD25^+$ - ($r_s = +0,60$) и $CD3^+$ -лимфоцитов ($r_s = -0,76$) (рис. 1).

Учитывая множественность выявленных показателей, коррелирующих с хроническим исходом заболевания, для выявления определяющей роли отдельных иммунологических факторов в формировании хронического варианта гломерулонефрита решено было провести дискриминантный анализ.

Дискриминантный анализ проводили в режиме пошагового включения. В качестве группирующей переменной использовали хроническое течение заболевания, в качестве независимых — исследованные иммунологические показатели.

Проведение вычислительной процедуры заканчивалось при достижении минимального значения лямбды Уилкса при максимуме приближенного значения

F-статистики, связанной с лямбдой Уилкса, при уровне $p < 0,001$. Таким образом, в итоговую модель дискриминации включались только показатели, имеющие высокую дифференциально-диагностическую надежность. Уровень лямбды Уилкса позволил отразить рейтинг показателей в модели.

При пошаговом анализе данных на момент манифестации было отобрано девять показателей, дающих наибольший значительный вклад в дискриминацию исхода заболевания.

Установлено, что максимально достоверной статистической значимостью ($p < 0,05$) в формировании хронического исхода обладали уровень C_3 -, C_3a -компонентов комплемента, ФНО, $CD25^+$ -лимфоцитов, ЦИК (рис. 2).

При анализе иммунологических показателей через 45 дней проведение вычислительной процедуры закончено к 11 шагу, и определяющими оказались уровень $CD95^+$ -лимфоцитов, ИЛ-1 β , ФНО, ИЛ-1Ra, IgA, $CD25^+$ -лимфоцитов.

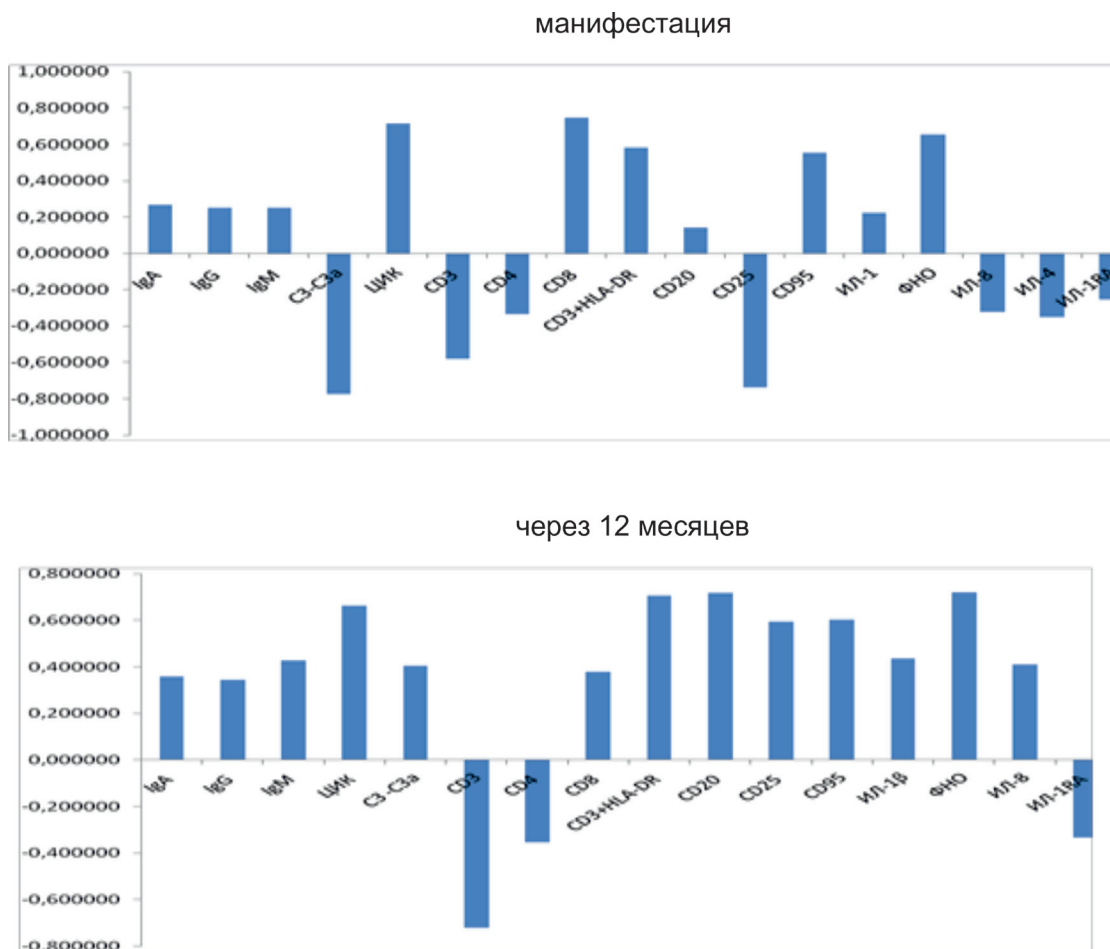


Рис. 1. Корреляционные взаимосвязи иммунологических показателей у детей с хроническим исходом гломерулонефрита ($p < 0,05$)

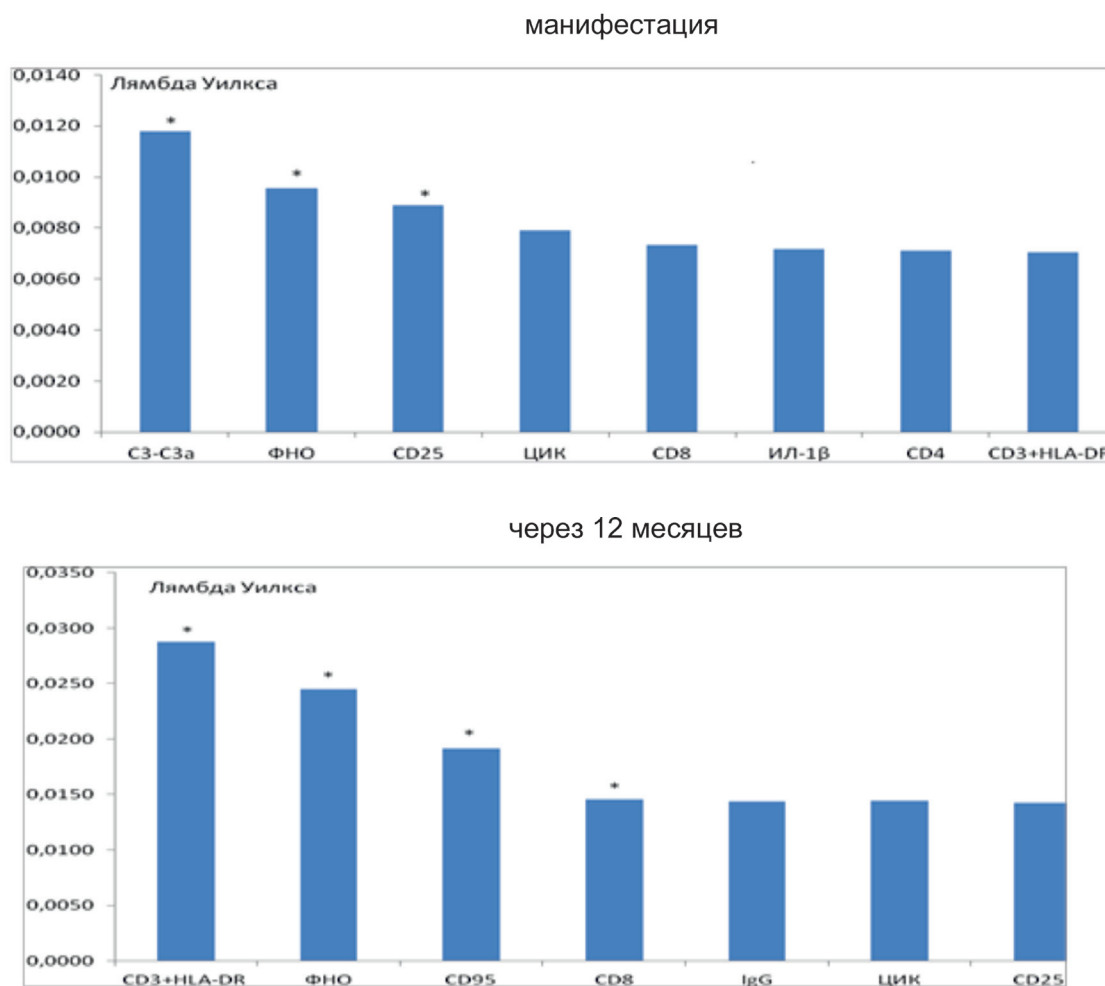


Рис. 2. Рейтинг иммунологических показателей в модели дискриминации у детей с хроническим гломерулонефритом. Примечание: «*» обозначает p -level ($p < 0,05$)

При анализе отдельных показателей через 12 месяцев в конечную модель вошло 7 показателей. Определяющими оказались уровень $CD3^+$ -HLA-DR-клеток, ФНО, $CD95^+$ -лимфоцитов (рис. 2).

Заключение

Таким образом, нами выявлено, что в момент манифестации максимально достоверной статистической значимостью ($p < 0,05$) в формировании хронического исхода обладали уровень C_3 -, C_{3a} -компонентов комплемента, ФНО, $CD25^+$ -лимфоцитов, ЦИК, через 45 дней от момента дебюта определяющими оказались уровень $CD95^+$ -лимфоцитов, ИЛ-1β, ФНО, ИЛ-1Ra, IgA, $CD25^+$ -лимфоцитов, а через 12 месяцев – уровень $CD3^+$ -HLA-DR, ФНО, $CD95^+$ -лимфоцитов.

Результаты нашего исследования показали, что характер течения гломерулонеф-

рита определяется особенностями иммунных нарушений. В случае развития острого гломерулонефрита активность иммунного воспаления максимальна лишь в периоде клинического дебюта и купируется в течение первого года от момента манифестации. Иммунные нарушения в периоде манифестации при хроническом гломерулонефрите являются более стойкими, и активность воспаления сохраняется на высоком уровне в течение срока наблюдения.

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-1β, ФНО, ИЛ-1Ra, IgA, $CD25^+$ -лимфоцитов; че-

рез 12 месяцев – увеличение уровня ФНО, экспрессии CD95, HLA-DR.

Исходя из результатов дискриминантного анализа, можно рекомендовать использовать вышеперечисленные показатели в качестве предикторов хронического течения гломерулонефрита у детей.

Список литературы

1. Вашурина Т.В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита (Обзор литературы, часть 1) / Т.В. Вашурина, Т.В. Сергеева // Нефрология и диализ [Электронный ресурс]. – 2002. – Т. 4, № 3. – Режим доступа: <http://www.nephro.ru/magazine/article.php?id=10183>, свободный.
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., Хмелевская И.Г. Динамика иммунологических показателей при острых и хронических гломерулонефритах у детей // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4. – С. 269–273.
5. 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.
6. Игнатова М.С. Гломерулопатии у детей / М.С. Игнатова // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 3. – С. 125–127.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 312 с.
8. Фримель Г. Иммунологические методы / Г. Фримель. – М.: Медицина, 1987. – 472 с.
9. Шулутко Б.И. Все ли гладко в учении о гломерулонефрите? / Б.И. Шулутко // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 3. – С. 106–114.

References

1. Vashurina T.V. Citokiny i adgezivnye molekuly v patogeneze hronicheskogo glomerulonefrita (Obzor literatury,

chast' 1) / T.V. Vashurina, T.V. Sergeeva // Nefrologiya i dializ [Elektronnyj resurs]. 2002. T. 4, no. 3. Rezhim dostupa: <http://www.nephro.ru/magazine/article.php?id=10183>, svobodnyj.

2. Zhiznevskaja I.I., Hmelevskaja I.G. Kliniko-laboratornye osobennosti glomerulopatij v detskom vozraste // Vrach-aspirant. 2012 no. 4. pp. 76–84.

3. Zhiznevskaja I.I., Hmelevskaja I.G. Prognosticheskie kriterii hronizacii glomerulopatij v detskom vozraste // Fundamentalnye issledovanija. 2012. no. 7. pp. 319–323.

4. Zhiznevskaja I.I., Hmelevskaja I.G. Dinamika immunologicheskikh pokazatelej pri ostryh i hronicheskikh glomerulonefritah u detej // Fundamentalnye issledovanija. 2014. no. 4. pp. 269–273.

5. Zhiznevskaja, I.I. Osobennosti citokinovogo profilja pri glomerulopatijah u detej / I.I. Zhiznevskaja, I.G. Hmelevskaja // Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». Kursk, 2013. no. 1. pp. 62–66.

6. Ignatova M.S. Glomerulopatii u detej / M.S. Ignatova // Pediatrija. 2011. T. 90, no. 3. pp. 125–127.

7. Rebrova O.Ju. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTIKA. M.: Media Sfera, 2003. 312 p.

8. Frimel G. Immunologicheskie metody / G. Frimel. M.: Medicina, 1987. 472 p.

9. Shulutko B.I. Vse li gladko v uchenii o glomerulonefrite? / B.I. Shulutko // Nefrologiya. 2005. T. 9, no. 3. pp. 106–114.

Рецензенты:

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

Калуцкий П.В., д.м.н., профессор, академик РАМТН, член-корреспондент РАЕН, проректор по образовательной деятельности и общим вопросам, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск.